



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 034/17

# CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE (A PROPOS DE 13 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/02/2017

PAR

Mr. OUERDJA IMAD

Né le 25 Juillet 1990 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Glande thyroïde - CMT - Prise en charge diagnostique et thérapeutique

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM..... Professeur de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN..... Professeur de Chirurgie Générale	RAPPORTEUR
M. AMHAJJI LARBI..... Professeur de Traumatologie-orthopédie	JUGES
M. ZAINOUN BRAHIM..... Professeur agrégé de Radiologie	
M. ATTIFI HICHAM..... Professeur assistant d'Oto-Rhino-Laryngologie	MEMBRE ASSOCIE

# PLAN

PARTIE THEORIQUE .....	11
I. Introduction.....	12
II. La glande thyroïde .....	13
A .Rappel embryologique .....	13
1. Morphogenèse .....	13
2. Histogenèse fonctionnelle .....	15
3. Origine embryologique des cellules thyroïdiennes .....	16
B. Rappel anatomique .....	18
1. Morphologie .....	18
2. Situation et rapports .....	20
2-1- Rapports ventraux avec les plans de couverture .....	20
2-2- Rapports médiaux avec l'axe aéro-digestif .....	21
2-3- Rapports dorsaux avec les pédicules vasculaires .....	21
3. Vascularisation et innervation .....	23
3-1- Les artères .....	23
3-2- Les veines .....	25
3-3- Les lymphatiques .....	25
3-4- les nerfs .....	25
4. La loge thyroïdienne .....	26
4-1- Constitution .....	26
4-2- Rapports de la loge thyroïdienne .....	26
C. Rappel histophysiologique .....	28
1. Organisation générale .....	29
2. Anatomie microscopique .....	29
2-1- Cellules folliculaires .....	30
2-2- Cellules C .....	32

---

2-3- Vestiges du corps ultimo-branchial.....	33
III. TUMEURS DE LA THYROÏDE.....	35
A Classification anatomo-pathologique .....	35
B Tumeurs bénignes épithéliales ou adénomes .....	36
1. Les adénomes ortho ou macro vésiculaires .....	37
2. Les adénomes micro vésiculaires ou trabéculo- micro vésiculaires .....	37
3. Les adénomes oncocytaires (oncocytomes).....	38
4. Les adénomes toxiques .....	39
5. Tumeur trabéculaire hyalinisante .....	39
C. Carcinomes thyroïdiens .....	40
1. Apport de la biologie moléculaire .....	42
2. Tumeurs malignes épithéliales .....	43
2-1- Carcinome papillaire.....	43
2-2- Carcinome vésiculaire .....	47
2-3- Cancers peu différenciée.....	49
2.4- Cancer anaplasique .....	49
2-5- Carcinomes médullaires .....	51
3. Tumeurs malignes non épithéliales .....	51
3-1- Lymphomes .....	51
3-2- Métastases intrathyroïdiennes .....	51
3-3- Tumeurs rares .....	51
IV. CANCERS MEDULLAIRES DE LA THYROÏDE .....	52
A. Anatomie pathologique .....	52
1. Caractéristiques générales .....	52
2. Diagnostic du cancer médullaire .....	54
2-1- Diagnostic histologique du CMT .....	54

---

2-2- Diagnostic immunohistochimique du CMT .....	55
2-3- Diagnostics différentiels du CMT.....	57
2-4- Cancers mixtes médullaires et vésiculaires.....	57
3. Diagnostic pré et postopératoire .....	59
3-1- Cytoponction préopératoire .....	59
3-2- Examen extemporané .....	59
4. Cancers familiaux .....	60
4-1- Bilatéralité .....	60
4-2- Hyperplasie á cellules C (HCC) .....	60
5. Eléments du pronostic .....	67
6. Microcarcinomes Médullaires De La Thyroïde .....	67
B. Aspects épidémiologiques .....	68
1. Epidémiologie des nodules et cancers thyroïdiens.....	68
2. Epidémiologie des CMT .....	69
2-1- Fréquence .....	69
2-2- Age .....	70
2-3- Sexe .....	70
2-4- Formes héréditaires .....	70
2-5- Formes sporadiques .....	72
C. Aspects cliniques .....	73
1- Formes cliniques .....	73
1-1- Formes sporadiques .....	73
1-2- Formes familiales .....	74
2- Diagnostic clinique.....	78
2-1- Anamnèse .....	78
2-2- Circonstances cliniques de diagnostic .....	78

3- Diagnostic paraclinique.....	81
3-1- La biologie dynamique.....	81
3-2- Examens morphologiques et dynamiques.....	91
3-3- Bilan complémentaire .....	93
4- Traitement du CMT .....	95
4-1- Traitements chirurgicaux de première intention .....	95
4-2- Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle .....	97
4-3- Autres traitements .....	97
4-4- Nouvelles approches thérapeutiques .....	98
5- Surveillance du CMT .....	106
6- Pronostic du CMT .....	107
PARTIE PRATIQUE :.....	110
I-Introduction.....	111
II- Matériels et méthodes.....	111
III- Résultats et analyse.....	114
IV- Discussion .....	128
A- Définition, épidémiologie .....	128
B-Diagnostic de CMT .....	129
C-Diagnostic d'une forme familiale .....	133
D-Prise en charge du CMT .....	134
E-Pronostic du CMT .....	139
F-Evolution.....	140
CONCLUSION.....	142
RESUME.....	145
BIBLIOGRAPHIE .....	149

## Table des tableaux :

Tableau 1: Classification des cancers thyroïdiens (OMS 2004)

Tableau 2: Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde

Tableau 3: Gènes impliqués dans les tumeurs thyroïdiennes

Tableau 4: Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules C physiologiques et néoplasiques

Tableau 5: NEM 2A: Particularités des différentes atteintes

Tableau 6: Gravité respective entre NEM 2A et NEM 2B

Tableau 7: Interprétation du test à la pentagastrine (PG)

Tableau 8: Étiologies des hypercalcitoninémies ( $CT \geq 10$  pg/ml) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Tableau 9: Résultats des principaux essais réalisés chez des patients porteurs d'un carcinome médullaire de la thyroïde

Tableau 10: Classification TNM des cancers de la thyroïde (OMS 2002)

Tableau 11: Principaux facteurs pronostiques rapportés par la littérature en dehors des mutations RET

Tableau 12: Stratification du risque d'agressivité du cancer médullaire en fonction du codon de RET muté dans les néoplasies endocriniens multiples de type 2 (NEM2)

## Table des figures :

- Figure 1 : planche anatomique (Léonard de Vinci)
- Figure 2 : planche anatomique (Léonard de Vinci)
- Figure 3 : sujet porteur de goitre (Léonard de Vinci)
- Figure 4 : embryologie de la thyroïde, migration des corps ultimo-branchiaux
- Figure 5 : glande thyroïde-situation anatomique (Netter) [13]
- Figure 6 : vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens endocrines) [16]
- Figure 7 : repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M)
- Figure 8 : drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel)
- Figure 9 : thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de médecine Pierre et marie Curie) [27]
- Figure 10 : physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström)
- Figure 11 : cellule C en immunohistochemie (Stevens, A., Human Histology) [32]
- Figure 12 : solid cell nest (Rios Moreno) [34]
- Figure 13 : cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University) [35]
- Figure 14: Carcinome médullaire thyroïdien bien limité, coloration HES: Jonction tumeur/tissu sain
- Figure 15: Cancer médullaire de la thyroïde après immunomarquage à la calcitonine (CT)
- Figure 16: Problème des vésicules thyroïdiennes dans les cancers médullaires de la thyroïde
- Figure 17: Microcancer médullaire de la thyroïde
- Figure 18: Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial
- Figure 19: Formes héréditaires des CMT



Figure 20: CMT: Formes sporadiques et héréditaires

Figure 21: Séquences peptidiques des calcitonines humaines

Figure 22: Gènes humains de la famille de la calcitonine (CT)

Figure 23: Représentation schématique du proto-oncogène RET et de son mécanisme d'activation

Figure 24: Mutations (non exhaustives) du proto-oncogène RET décrites dans les néoplasies endocriniennes multiples NEM2A, NEM2B et CMTF

Figure 25: Proto-oncogène RET et les différentes mutations. Vue d'ensemble de localisations dans le gène RET : localisations phénotype et génotype

Figure 26: Stratégie de dépistage et de prise en charge des formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2 (NEM2) à partir d'un cas index porteur d'un CMT

## Liste des abréviations :

A	: Artère
aa	: Acides aminés
ACE	: Antigène carcinoembryonnaire
ACTH	: Adréno cortico trophic hormone
AEM	: Antigène épithélial de membrane
Ca	: Calcémie
CCN	: Cellule de la crête neurale
CGRP	: Calcitonin-gene-related-peptide
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
CMTF	: Cancer médullaire de la thyroïde familial
COX	: Cyclo-oxygénases
CP	: Carcinome papillaire
CPSD	: Carcinome papillaire sclérosant diffus
CT	: Calcitonine
CUB	: Corps ultimo-branchial
CV	: Carcinome vésiculaire
Da	: Daltons
E	: échogène
ETC	: Ébauche thyroïdienne centrale
FCMT, FMTC	: Formes familiales isolées de CMT
FDG	: Fluoro-2désoxy-glucose
FIF	: Formaldehyde-induced-fluorescence = Fluorescence induite par le Formol
GDNF	: Glial cell Derived Neurotrophic Factor
GETC	: Groupe d'Étude des Tumeurs à Calcitonine
GI	: Glande
GTE	: Groupe des tumeurs endocrines
HCC	: Hyperplasie á cellules C
HES	: Hématéine éosine safran
HPT	: Hyperparathyroïdie
HPT1	: Hyperparathyroïdie primaire

---

HSV-TK	: Herpès-simples virus type 1 thymidine-kinase
IL	: Interleukine
IPP	: Inhibiteurs des pompes à protons
LT	: Loge thyroïdienne
M	: Muscle
MGG	: May- Grünwald-Giemsa
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
N	: Nerf
NCA	: non specific cross-reacting antigen= Antigène non spécifique à réaction croisée
N-CAM	: Neural-cell adhesion molecule
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
NO	: nodule
NSE	: Neuron-specific-enolase
PAF	: La cytoponction à l'aiguille fine
PAS	: Acide périodique de schiff = Periodic acid Schiff
PCR	: Polymerase chain reaction
PCT	: Procalcitonine
PG	: Pentagastrine
PTH	: Parathormone
Rmx	: Rameaux
RTK	: ReceptorTyrosine Kinase =Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase
SCN	: Solid-cell nest = Amas cellulaires compacts
TG	: Thyroglobuline
TNM	: Tumors, Nodes, Metastases
TPO	: Thyroïde peroxydase
TRH	: Thyrotrophin releasing hormone
TSH	: Thyroid-stimulating hormone ou Thyrotrophine
V	: Veine

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

## I. INTRODUCTION:

Les cancers médullaires de la thyroïde ont été individualisés par HAZARD en 1959. Ces cancers sont développés à partir des cellules C de la thyroïde ou cellules para-folliculaires, d'origine ectodermique provenant de la crête neurale, ils représentent 5-10% des cancers de la thyroïde.

Ces cancers ont connu un développement spectaculaire dans de nombreux domaines. En endocrinologie par la constatation de la sécrétion de calcitonine par le CMT en 1968 par Milhaud.

En en cancéro-génétique par la découverte de l'existence de formes familiales héréditaires par Steiner, quelques années plus tard par la localisation du gène de susceptibilité de la maladie sur le chromosome 10. En histo-génétique par la découverte de l'existence de certaines associations lésionnelles : les néoplasies endocriniennes multiples.

Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de la calcitonine (CT), qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. Plus d'un quart de ces cancers sont des formes familiales, ils s'intègrent dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2), affection héréditaire de transmission autosomique dominante liée à des mutations germinales d'un proto-oncogène; le gène RET. L'analyse moléculaire de ce gène RET permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, et de dépister les apparentés génétiquement à risque, porteur de la mutation familiale, chez lesquels la prise en charge précoce et adéquate va pouvoir être proposée.

Toutes ces caractéristiques confèrent aux CMT une importance qui suscite une étude multidisciplinaire.

## II. LA GLANDE THYROÏDE:

### A. Rappel embryologique: (figure 1)

La mise en évidence du rôle de la thyroïde dans la croissance post-natale et la maturation du système nerveux date de la fin du siècle dernier, lorsque furent réalisées les premières thyroïdectomies chez l'homme et d'autres mammifères [12].

La thyroïde est dérivée de la fusion d'une ébauche thyroïdienne centrale (ETC), impaire et médiane, et d'une paire d'ébauches latérales, les corps ultimo-branchiaux (CUB).

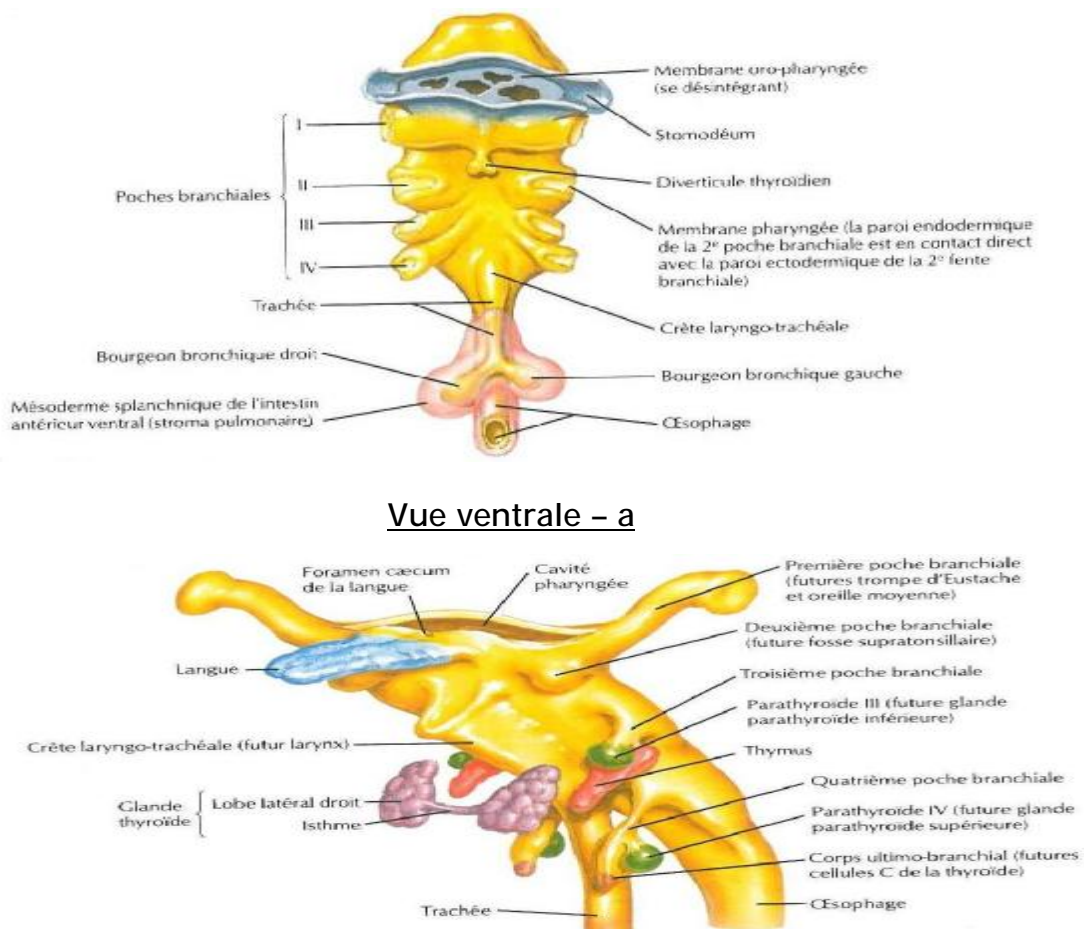
#### 1. Morphogenèse:

Chez l'homme, l'ETC est la première ébauche glandulaire à apparaître au cours du développement, au 22ème jour, alors que l'embryon ne possède encore que six paires de somites et que sa longueur totale avoisine 2 mm. Son aspect initial est celui d'un épaissement médian de l'endoderme du plancher du pharynx primitif localisé entre les premières poches pharyngiennes [1,8,11]. Au 26ème jour, l'ETC s'invagine ventralement, formant le diverticule thyroïdien qui augmente rapidement de volume et devient bilobé. Dans la mesure où la tête et le cœur sont adjacents chez le jeune embryon encore dépourvu de cou, la croissance de l'ETC l'amène au contact direct du sac aortique, la portion antérieure de l'ébauche cardiaque.

Au 32ème jour (l'embryon mesure environ 6mm), la partie antérieure de l'ETC s'est rétrécie en un tube épithélial, le canal thyroglosse, qui connecte l'ébauche linguale et la portion caudale de l'ETC. Celle-ci est à présent subdivisée en 2 lobes, droit et gauche, reliés par une partie amincie, l'ébauche de l'isthme thyroïdien. Le canal thyroglosse commence à se fragmenter dès le 33ème jour. Sa portion caudale persiste dans un cas sur deux sous la forme du lobe pyramidal de la thyroïde qui prolonge antérieurement l'isthme. Par ailleurs, une fossette vestigiale, le foramen caecum de la langue, correspondant à l'endroit d'origine du canal thyroglosse, reste

visible chez deux tiers des individus [7]. Les rapports anatomiques de l'ETC se modifient en raison de l'incorporation du sac aortique au reste de l'ébauche cardiaque et surtout de la formation du cou. La thyroïde atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée vers la 7ème semaine. Au total, l'ETC aura formé l'isthme, les lobes droits et gauche et, le cas échéant, le lobe pyramidal de la thyroïde définitive.

Les corps ultimo-branchiaux (CUB) (ou corps télépharyngiens) se présentent initialement comme des diverticules ventraux secondaires émanant des quatrièmes poches pharyngiennes. Leur développement les amène au contact des lobes latéraux de l'ETC avec lesquels ils fusionnent à la 7ème semaine en même temps qu'ils se détachent du pharynx.



#### b- Vue antérieure du côté gauche

**Figure 1** : reconstitution de la région pharyngienne d'un embryon humain à la 4ème-5ème semaine [232]

## 2. Histogenèse fonctionnelle

Entre la 7<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine, les cellules endodermique de l'ETC prolifèrent en un ensemble de feuilletts épithéliaux, épais chacun de deux à trois cellules et irrégulièrement anastomosés. Les premiers follicules s'y différencient au début du 2<sup>ème</sup> mois et, au 3<sup>ème</sup> mois, les feuilletts sont entièrement convertis en follicules thyroïdiens primaires. La formation ultérieure de follicules se fait par bourgeonnement ou cloisonnement de follicules primaires.

Le début de la folliculogénèse thyroïdienne est marqué par l'acquisition par les cellules de l'ETC d'une polarité structurale et sécrétoire: formation de jonctions intercellulaires, distribution asymétrique de protéines et de lipides entre les domaines apicale et basale de la membrane cytoplasmique, distribution polarisée des organites intracellulaire [4]. Des canalicules intracellulaires présentant des microvillosités, vraisemblablement dérivés du réticulum endoplasmique lisse, se transforment l'apex des cellules où elles s'ouvrent dans les espaces intercellulaires et confluent pour constituer la lumière des follicules. Des jonctions serrées et des desmosomes formés à l'apex des cellules empêchent toute fuite du contenu folliculaire. La folliculogénèse est asynchrone: au cours du 2<sup>ème</sup> mois, tous les stades de la folliculogénèse sont visibles au sein de la même glande [5,13]. Les cellules folliculaires présomptives synthétisent de la thyroglobuline dès le 29<sup>ème</sup> jour, mais ce n'est qu'à 11<sup>ème</sup> semaine de gestation que la thyroïde acquiert la capacité de concentrer l'iode radioactif et que la thyroxine commence à être détecté dans le sang du cordon [3].

L'ontogénèse précoce de la thyroïde n'est pas tributaire de l'hypophyse dans la mesure où la TSH (thyroid-stimulating hormone, ou thyrotrophine) fœtale n'est détectable que vers 11 semaines et que la TSH maternelle ne traverse pas le placenta [2,3]. on a proposé que la gonadotrophine chorionique, qui possède une activité TSH like, puisse jouer un rôle dans le développement de l'ETC [3].



Le rôle de la TRH (thyrotrophin releasing hormone, facteur déclenchant la sécrétion de thyrotrophine) dans le développement thyroïdien n'est pas non plus clairement défini puisque les fœtus anencéphales possèdent à la fois des cellules thyrotropes et une thyroïde normale, en dépit de l'absence d'hypothalamus. Il faut toutefois souligner qu'en cas d'anencéphalie la différenciation du système nerveux central est normale jusqu'au 3ème mois de la gestation, c'est-à-dire après le début de l'entrée en fonction de l'axe hypophyso-thyroïdien [6]. Dans le sérum fœtal le rapport des concentrations TSH/Thyroxine totale décroît avec l'âge gestationnel, indiquant une augmentation progressive de la sensibilité thyroïdienne à la TSH [2,14].

Lorsque les CUB fusionnent avec l'ETC à la 7ème semaine, les cellules ultimo-branchiales envahissent les lobes thyroïdiens, se dispersent entre les précurseurs des cellules folliculaires et se différencient en cellules para-folliculaires (cellules claires ou cellules C) produisant la calcitonine.

### 3. Origine embryologique des cellules thyroïdiennes:

Entre le milieu des années 1960 et celui des années 1970, de nombreux travaux réalisés chez la souris et le poulet ont permis de conclure à l'origine ultimo-branchiale des cellules C. Différentes approches ont été employées.

PEARSE et ses collaborateurs ont montré que les cellules détectées par la technique FIF (formaldehyde-induced-fluorescence = Fluorescence induite par le Formol) dans la thyroïde étaient responsables de la sécrétion de la calcitonine et ont localisés l'origine des cellules fluorescentes dans les zones de fusion entre l'ETC et CUB. La mise en évidence des cellules C ectopiques dans le thymus et les parathyroïdes conduisit PEARSE à proposer qu'elles proviendraient d'une population de cellules embryonnaires dotées de potentialités invasives, à savoir la crête neurale. L'hypothèse de PEARSE reposait sur la spécificité de la méthode de FIF pour les dérivés des cellules de la crête neurale [9].

Chez les oiseaux, l'origine mesectodermique des cellules C a été prouvée par LE DOUARIN et ses collaborateurs grâce à la mise en œuvre d'une technique de greffes hétérospécifiques entre embryon de caille et embryon de poulet, et chez les mammifères, le CUB est la source exclusive des cellules C, le marquage du neurectoderme de jeunes embryons de souris par des colorants vitaux fluorescents a démontré que le mésenchyme des arcs pharyngiens provenait essentiellement de CCN (cellule de la crête neurale). Il est donc très probable que chez les mammifères et les oiseaux, les cellules C soient des dérivés de la crête neurale [9]. Le contact des CUB et de l'ETC n'est pas nécessaire à la différenciation des cellules C [10,15].

La question de l'origine ultimo-branchiale de certaines cellules folliculaires reste débattue, elle repose presque uniquement sur la mise en évidence de cavités contenant un matériel ayant les mêmes affinités de teintes que la colloïde au niveau des CUB dans les cas d'absence de fusion avec l'ETC.

## B. Rappel anatomique :[16,17]

La glande thyroïde est une glande endocrine située dans la partie médiane et superficielle de la région cervicale infra-hyoïdienne, au dessus de l'orifice supérieur du thorax. De volume normal ou hypertrophiée (goitre), la glande thyroïde est accessible à l'examen clinique et aux techniques d'imagerie, bien que cela soit plus ou moins facile selon la morphologie cervicale. Les rapports de la thyroïde, notamment avec les nerfs laryngés inférieurs et les glandes parathyroïdes, sont d'une importance capitale pour le chirurgien.

L'embryologie explique les variations morphologiques (en dehors des déformations pathologiques), les ectopies glandulaires, les anomalies de rapport et enfin la dualité histologique et fonctionnelle d'une glande qui secrète des hormones iodées et de thyrocalcitonine.

### 1. Morphologie : (figure 3)

La glande thyroïde a globalement la forme d'un H majuscule ou la silhouette d'un papillon, avec une concavité postérieure. Elle est formée de deux lobes latéraux verticaux réunis sur la ligne médiane par un segment horizontal : l'isthme thyroïdien.

Les deux lobes latéraux, souvent asymétriques, présentent un pôle supérieur effilé et un pôle inférieur arrondi, ils apparaissent triangulaires à la coupe avec trois faces se moulant sur les éléments anatomiques environnants : la face ventrolatérale s'applique sous les plans de couverture, la face médiale sur l'axe aéro-digestif et la face dorsale sur le pédicule vasculo-nerveux cervical.

L'isthme médian est étroit, situé en avant de la trachée. Il présente, de façon inconstante mais fréquente, par son bord supérieur, un prolongement vertical, le lobe pyramidal (pyramide de Lalouette), qui pourrait être oublié lors d'une thyroïdectomie. Le parenchyme thyroïdien a une coloration rose rougeâtre et est de consistance molle et friable, de surface lisse et lobulée, entouré d'une mince capsule adhérente à la

glande et d'une gaine viscérale, qui va constituer la loge thyroïdienne. C'est entre la capsule et la gaine viscérale que se constitue le plan de clivage utilisé chirurgicalement. Le volume du corps thyroïde, sujet à de nombreuses variations individuelles, s'inscrit dans des dimensions moyennes de 4 à 6 cm en hauteur, 2 cm transversalement et 2 cm en épaisseur (1 cm au niveau de l'isthme, 3 cm au niveau des lobes), son poids normal est de 10 à 20 grammes en moyenne. Ainsi, sur le plan clinique, le corps thyroïde peut être facilement palpable et même visible sur un cou long et maigre, au contraire, il peut être difficilement identifiable dans un cou bref et épais, à extension limitée, et ce, même en cas d'hypertrophie quand cette dernière se développe vers l'arrière dans la région cervicale ou vers le bas dans le thorax (goitre plongeant).

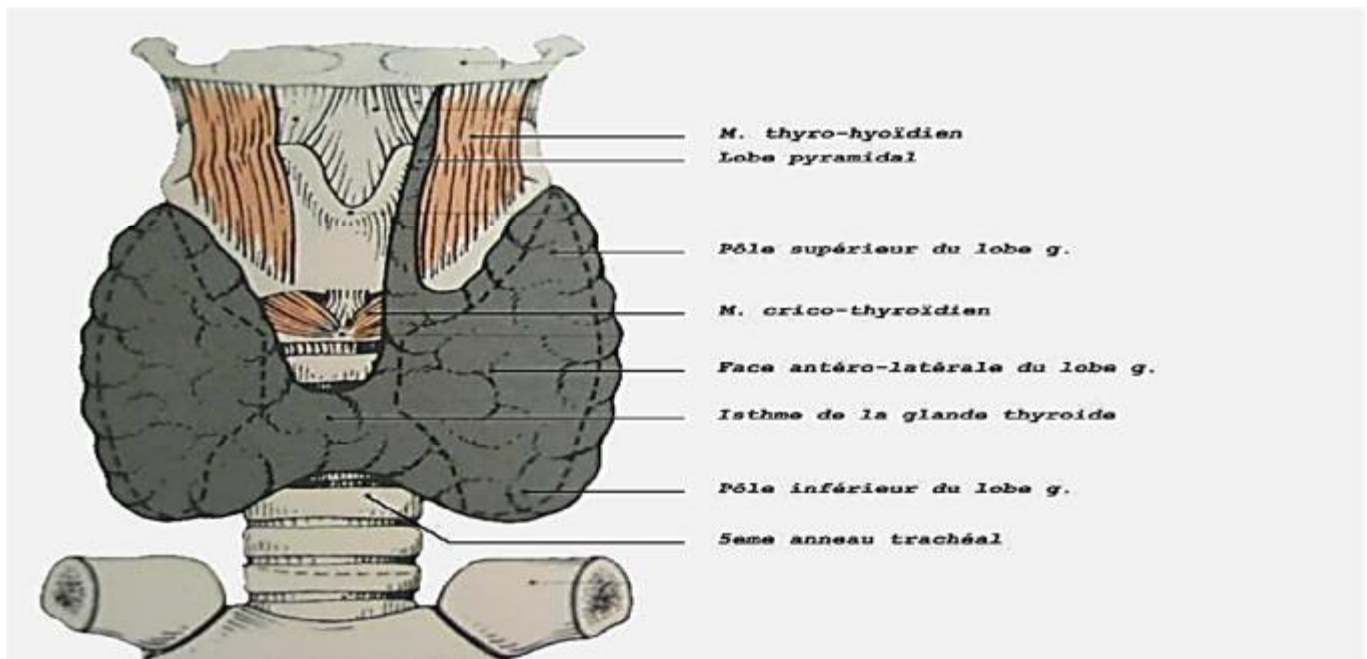


Figure 2: Vue antérieure de la thyroïde [233]

## 2. Situations et rapports: (figures 2,3 et 4)

La glande thyroïde est donc située dans la région cervicale infra- hyoïdienne, au dessus de l'orifice supérieur du thorax, en arrière du plan cutané et musculaire de couverture, en avant et sur les côtés de l'axe laryngo-trachéal et pharyngo-oesophagien et en avant des pédicules vasculo-nerveux du cou.

### 2-1- Rapports ventraux avec les plans de couverture

Ces plans de couverture constituent la voie d'exploration clinique et d'abord chirurgical. La peau de la face antérieure du cou est fine, mobile sur les plans sous-jacents et bien vascularisée, cicatrisant facilement. Elle est doublée par une couche de tissu adipeux plus ou moins abondant et par la partie antérieure du platysma (muscle peaucier du cou). Au milieu, apparaît la ligne blanche du cou, verticale, réunion des lames superficielles (aponévrose cervicale superficielle) et prétrachéale (aponévrose cervicale moyenne) du fascia cervical.

Latéralement, la lame superficielle du fascia cervical englobe les veines jugulaires antérieures, qui peuvent être ligaturées sans conséquence, puis les muscles sterno-cléido-mastoïdiens. La lame prétrachéale du fascia cervical entoure les deux plans musculaires infra-hyoïdiens: par son feuillet superficiel, elle enveloppe en dedans le muscle sterno-cléido-hyoïdien et en dehors le muscle omo-hyoïdien, tandis que son feuillet profond engaine le muscle sterno-thyroïdien et constitue la paroi antérieure de la loge thyroïdienne.

### 2-2- Rapports médiaux avec l'axe aéro-digestif

Le corps thyroïde est solidaire de l'axe laryngo-trachéal dont il suit les mouvements lors de la déglutition. La situation de la thyroïde par rapport au larynx et à la trachée est variable. En position basse, l'isthme répond aux troisième-quatrième anneaux trachéaux, les lobes latéraux montent sur les faces antérieures et latérales de la trachée. En position haute, l'isthme répond aux deux premiers anneaux et à une partie du cartilage cricoïde, les lobes sont plaqués contre le larynx. La position moyenne est la plus habituelle: l'isthme répond aux deuxième-troisième anneaux, les lobes répondant pour moitié à la trachée, pour moitié au larynx. La position de la tête en hyperextension va permettre de dégager le corps thyroïde en démasquant son pôle inférieur du relief des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, du manubrium sternal et des articulations sterno-claviculaires. La fixité de la glande à l'axe laryngo-trachéal est due essentiellement aux ligaments thyro-trachéaux (ligaments de Grüber).

Les lames vasculaires, condensations conjonctives entourant les vaisseaux destinés à la glande, participent également à cette fixité.

### 2-3- Rapports dorsaux avec les pédicules vasculaires

La face dorsale des lobes thyroïdiens est concave, se moulant sur le pédicule vasculo-nerveux cervical, entouré de sa gaine: carotide commune médialement, veine jugulaire interne latéralement, croisée par son repère qui constitue le tendon intermédiaire du muscle omo-hyoïdien, nerf vague dans le dièdre postérieure des deux vaisseaux. En arrière du pédicule, se trouve la lame prévertébrale du fascia cervical (aponévrose cervicale profonde), recouvrant le nerf phrénique qui descend sur le muscle scalène antérieur. Tous ces éléments sont découverts lors des curages ganglionnaires cervicaux, les nœuds lymphatiques de la chaîne jugulo-carotidienne étant situés en dehors du pédicule vasculaire.

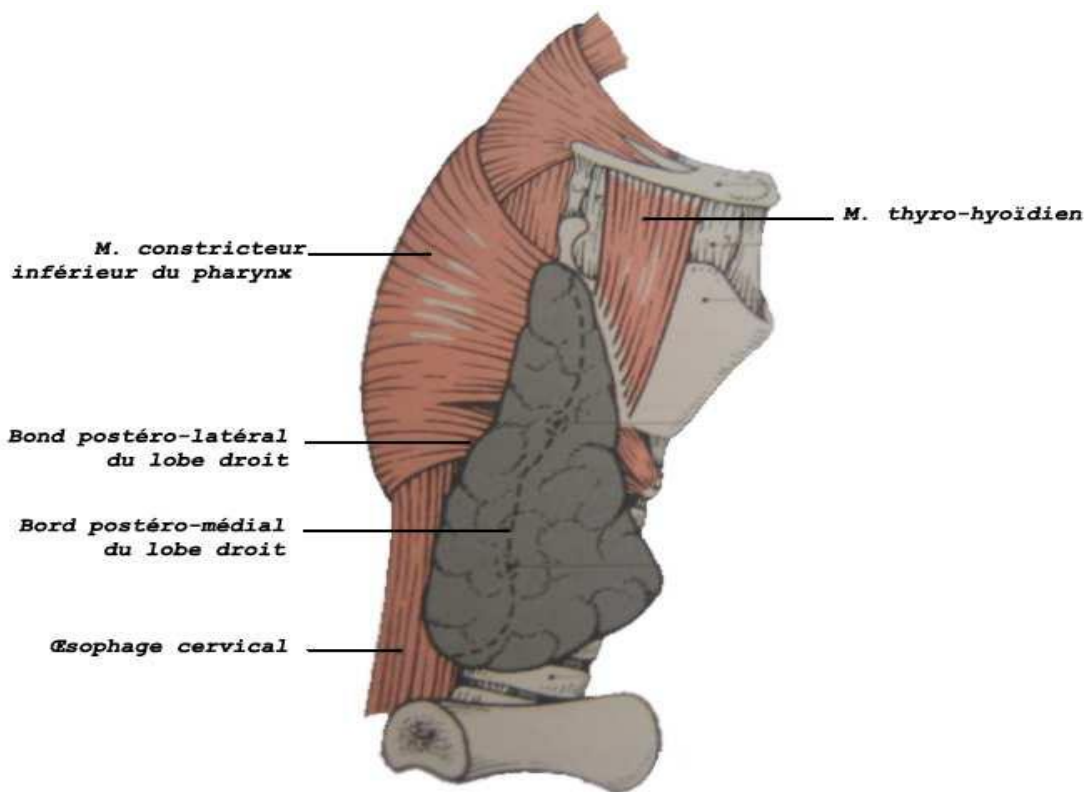


Figure 3: Vue latérale droite de la thyroïde [233]

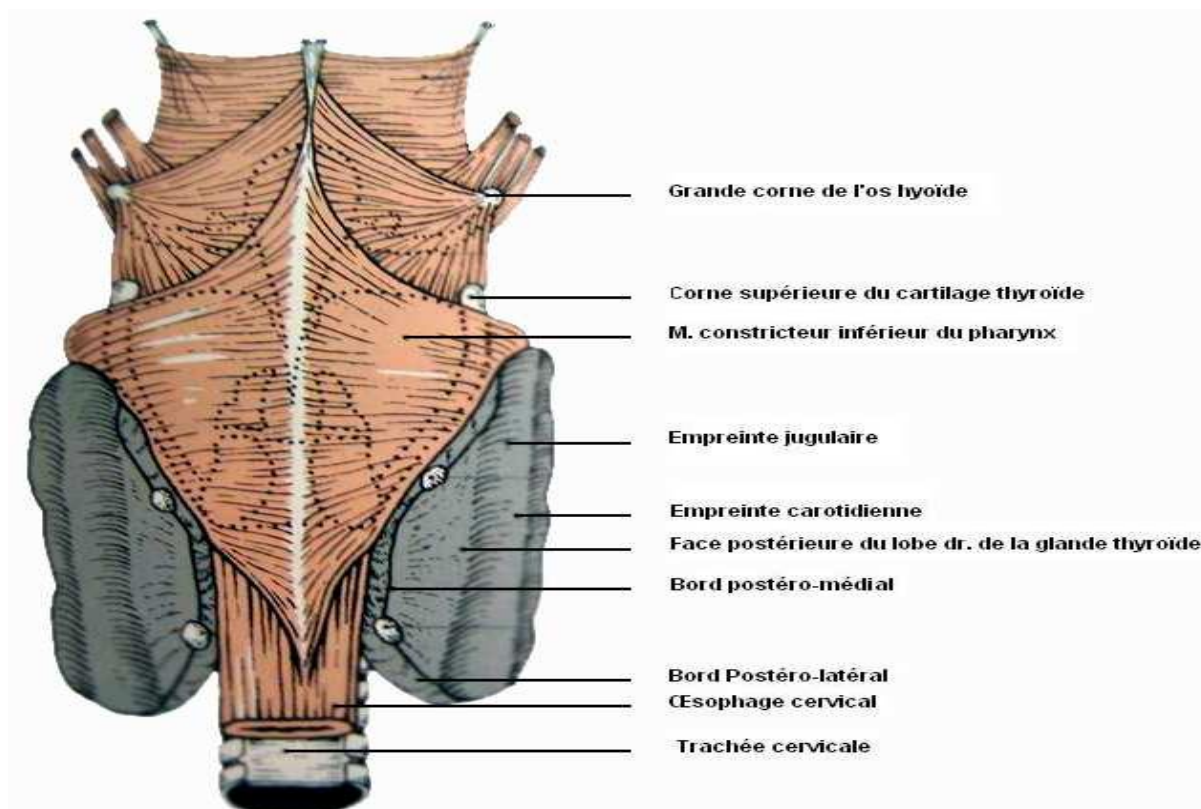


Figure 4: Vue postérieure de la glande thyroïde [233]

### 3. Vascularisation et innervation:

#### 3-1-Les artères : (figures 5 et 6)

La vascularisation artérielle de la glande est assurée par 4 pédicules principaux:

2 pédicules descendants formés par les 2 artères thyroïdiennes supérieures droite et gauche.

2 pédicules ascendants formés par les 2 artères thyroïdiennes inférieures droite et gauche. Parfois s'y ajoute un 5ème pédicule ascendant formé par l'artère thyroïdienne moyenne.

#### 3-1-1- L'artère thyroïdienne supérieure :

Naît de la carotide externe, descend verticalement le long de l'axe viscéral pour atteindre le sommet supérieur du lobe thyroïdien où elle se divise en 3 branches : une branche interne qui longe le bord supérieur de l'isthme et forme avec son homologue l'arcade sus isthmique. Une branche postérieure qui suit la face postérieure et va s'anastomoser avec une branche ascendante de la thyroïdienne inférieure.

Une branche externe destinée à la face superficielle du corps thyroïde. Le territoire de Vascularisation de l'artère thyroïdienne supérieure représente les 2/3 supérieurs des lobes thyroïdiens.

#### 3-1-2- L'artère thyroïdienne inférieure :

Naît du tronc thyro-bicervico-scapulaire et comporte 3 segments : un segment inférieur : vertical situé en arrière de la veine jugulaire interne en dehors de l'artère vertébrale.

Un segment intermédiaire : horizontal, et passe entre l'artère vertébrale en arrière et le paquet jugulo-carotidien en avant, ceci en regard de tubercule de Chassaignac.

Un segment supérieur : vertical longe la face postérieure du lobe thyroïdien, en passant en avant du récurrent à gauche, en arrière de lui à droite.



Elle aborde enfin le corps thyroïdien à l'union des 2/3 supérieurs et 1/3 inférieur pour donner ses 3 branches terminales.

La branche inférieure : forme avec son homologue l'arcade sous- isthmique.

La branche interne : se glisse entre la face interne du lobe et l'axe trachéo-oesophagien.

La branche postérieure destinée à la face postérieure qui va s'anastomoser avec la branche postérieure de la thyroïdienne supérieure.

Le territoire de Vascularisation de la thyroïdienne inférieure représente le 1/3 inférieur des lobes.

### 3-1-3- L'artère thyroïdienne moyenne :

Inconstante, née directement de la crosse de l'aorte, elle monte sur la face antérieure de la trachée pour atteindre le bord inférieur de l'isthme.

### 3-1-4- Les anastomoses :

Ces artères sont richement anastomosées par 2 arcades artérielles : sus et sous isthmiques (inconstantes) mais surtout par des anastomoses verticales dont la plus constante est la communicante longitudinale postérieure.

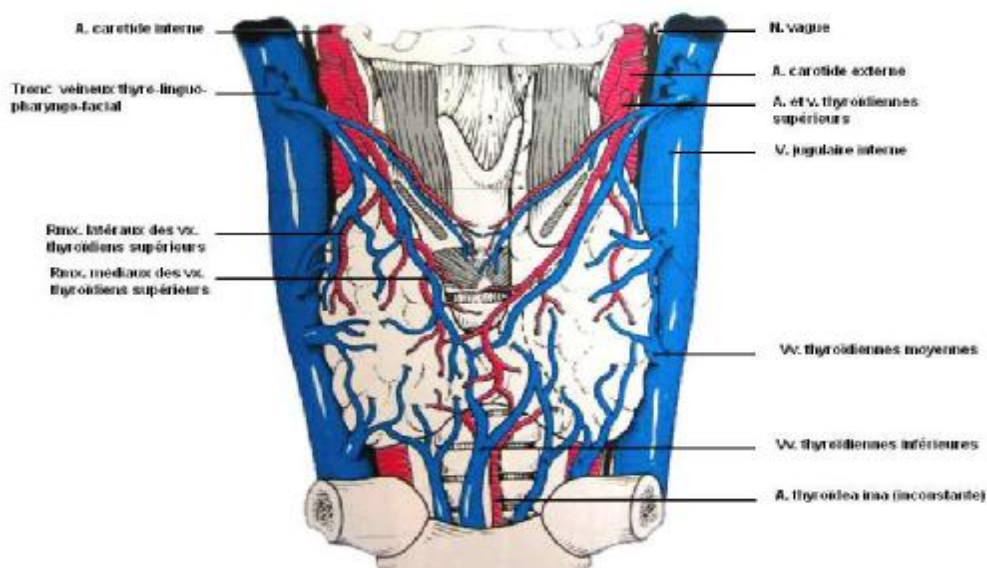


Figure 5: vue antérieure de la thyroïde montrant sa vascularisation [233]

### 3-2-Les veines : (figure 5)

#### 3-2-1-La veine thyroïdienne supérieure :

Suit l'artère homologue et se jette dans la veine jugulaire interne par le biais du tronc thyro-linguo-facial.

#### 3-2-2-La veine thyroïdienne moyenne :

Se jette directement dans la jugulaire interne.

#### 3-2-3- La veine thyroïdienne inférieure :

Se jette soit dans la jugulaire interne, soit dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

### 3-3- Les lymphatiques :

Suivent le trajet des veines thyroïdiennes.

Les collecteurs médians se rendent soit en haut aux ganglions préaryngés, soit en bas vers les ganglions prétrachéaux.

Les collecteurs latéraux se rendent aux ganglions de la chaîne jugulaire.

Le drainage lymphatique est caractérisé par son extrême diffusion cervicale et médiastinale.

### 3-4- Les nerfs : (figure 6)

La thyroïde reçoit :

- Une innervation sympathique à partir des ganglions cervicaux supérieurs et moyens.
- Une innervation parasympathique par des filets des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs.

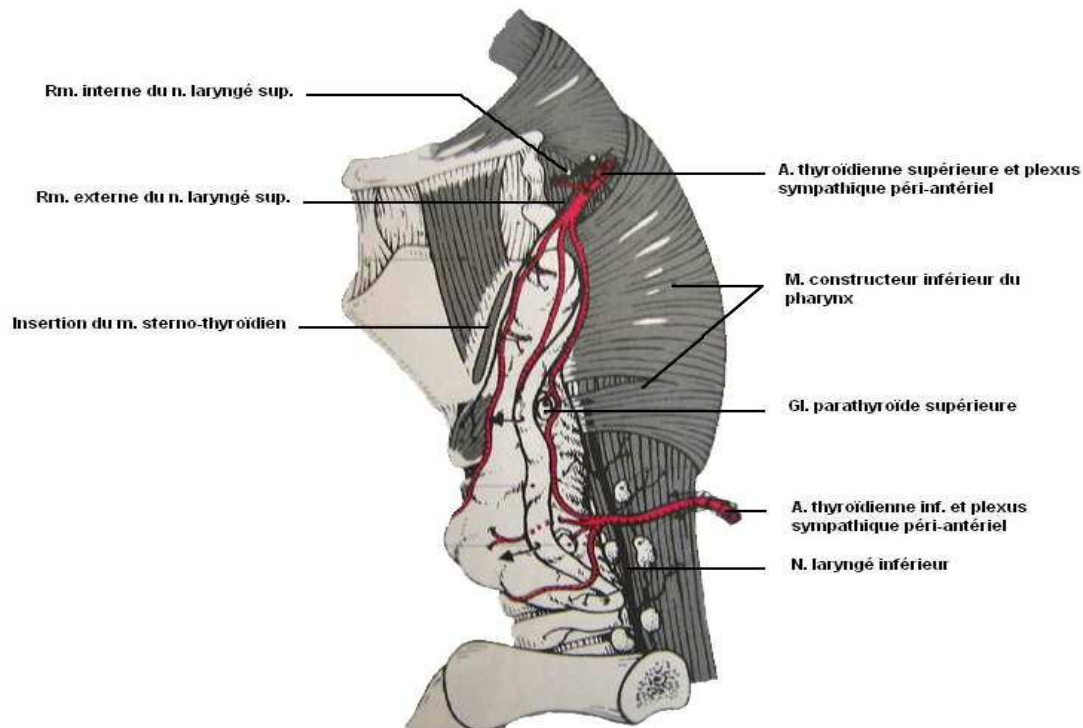


Figure 6 : Vue latérale gauche montrant les pédicules vasculo-nerveux de la thyroïde [233].

#### 4. La loge thyroïdienne

##### 4-1- constitution

Le corps thyroïde, entouré de sa capsule, est lui-même compris d'une loge thyroïdienne constituée d'un tissu celluleux qui se prolonge sur les pédicules vasculaires et qui émane des gaines entourant les éléments avoisinants. Cette loge est donc limitée, en arrière et médialement par la gaine viscérale de l'axe aéro-digestif, en arrière par la gaine du pédicule vasculo-nerveux de cou, en avant et latéralement par le feuillet profond de la lame prétrachéale du fascia cervical.

##### 4-2- Les rapports de la loge thyroïdienne :

###### 4-2-1- Rapports superficiels :

Les rapports superficiels de la LT sont communs à l'isthme et aux lobes thyroïdiens et constituent la voie d'abord de la glande thyroïde, des parathyroïdes et de la trachée cervicale. Ils comprennent de la superficie à la profondeur :

La peau et le tissu cellulaire sous cutané.

L'aponévrose cervicale superficielle qui engaine les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et qui enveloppe les veines jugulaires.

L'aponévrose cervicale moyenne qui engaine les muscles sous hyoïdiens.

Les bords internes des muscles sterno-hyoïdiens et sterno-thyroïdiens délimitent le losange de la trachéotomie, au niveau duquel les 2 feuillets de l'aponévrose cervicale moyenne et superficielle forment la ligne blanche.

#### 4-2-2- Rapports profonds :

##### a. L'isthme thyroïdien :

Sa face postérieure répond au 2ème-3ème anneau trachéal, et elle est fixée à la face antérieure de la trachée par le ligament antéro-médian. Son bord supérieur est longé par une arcade vasculaire formée par l'anastomose des branches de la thyroïdienne supérieure. Le bord inférieur est distant de 2 ou 3cm de la fourchette sternale.

##### b. Les lobes latéraux :

La face postérieure est en rapport avec le paquet vasculo-nerveux du cou, et plus en dehors, les ganglions de la chaîne jugulo-carotidienne.

La face interne répond à la face latérale de la trachée depuis le 1er jusqu'au 5ème anneau à la face latéral du cricoïde et à celle de la thyroïde. A ce niveau, la thyroïde est unie à la trachée par les ligaments latéraux de Grüber, au contact desquels passe le nerf récurrent. Plus en arrière, la face interne est proche de l'oesophage cervical et de la partie inférieure du pharynx.

##### Le bord postéro interne répond à :

L'oesophage et au nerf récurrent qui monte à gauche dans l'angle trachéo-oesophagien, et à droite sur le bord latéral de l'oesophage accompagné par les ganglions de la chaîne récurrentielle.

L'artère thyroïdienne inférieure qui passe en avant du récurrent du côté gauche, en arrière du côté droit.

Aux glandes parathyroïdes en particuliers inférieures.

Le pôle inférieur est coiffé par les branches de l'artère thyroïdienne supérieure.

La loge thyroïdienne est en rapport en haut avec la région sus hyoïdienne, et en bas avec la partie supérieure du médiastin par l'orifice supérieur du thorax.

### C. Rappel histophysiologique :

La thyroïde humaine regroupe à l'intérieur d'une structure morphofonctionnelle unique, le follicule, deux types de cellules (figure 7) :

- Cellules folliculaires appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes, d'origine endodermique, qui représentent 99,9% du parenchyme thyroïdien total. Ces cellules sont responsables de la production d'hormones thyroïdiennes iodées, tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4) à partir d'une prohormone, la thyroglobuline (TG). Exemple unique dans l'organisme, ces cellules fonctionnent sur un mode à la fois exocrine (synthèse et sécrétion de TG puis stockage dans la cavité folliculaire) et endocrine (libération d'hormones T3 et T4 dans le sang). La morphologie doublement polarisée de la cellule folliculaire rend compte de cette double fonction.

- Cellules C ou cellules à calcitonine, appelées aussi cellules para-folliculaires, cellules interstitielles ou cellules claires. De description plus récente, elles proviennent du corps ultimo-branchial où elles auraient migré depuis la crête neurale. Elles appartiennent au système neuroendocrinien diffus dont elles possèdent les propriétés histochimiques et fonctionnelles, en particulier la sécrétion d'un polypeptide, la calcitonine (CT).

## 1. Organisation Générale :

La glande thyroïde située dans la région cervicale sous-hyoïdienne est de forme bilobée et pèse, en conditions non goitrigènes, de 10 à 20g. Elle est entourée d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses servant de voies de cheminement aux vaisseaux et aux nerfs et qui délimitent dans le parenchyme des lobules de distribution irrégulière, chaque lobule étant formé de 20 à 40 follicules pour un total de trois millions dans une thyroïde adulte. La vascularisation est très abondante, les artères et artérioles se résolvant en un réseau de capillaires qui se moultent sur la moitié de la circonférence du follicule. Le réseau lymphatique, lui aussi très développé, suit le même trajet que la circulation sanguine, encercle les follicules et relie les deux lobes en traversant la région isthmique. L'innervation, de type adrénergique et cholinergique, agit indirectement sur la sécrétion thyroïdienne par effets vasomoteurs.

## 2. Anatomie microscopique : (Figure 7)

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule, structure sphérique creuse formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une mince lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse, la colloïde, sécrétée par les cellules folliculaires. Le diamètre moyen des follicules est de 200 µm mais il existe une importante variation de taille en fonction de l'activité fonctionnelle.

La colloïde est une substance protéique très largement constituée de thyroglobuline, glycoprotéine iodée de poids moléculaire élevé (660 000). En microscopie optique et en technique standard elle est d'affinité tinctoriale variable, le plus souvent éosinophile homogène. En technique spéciale, elle est colorée par la réaction à l'acide périodique de schiff (periodic acid Schiff ou PAS) et par le bleu alcian. En immunohistochimie, elle est immunoréactive avec l'anticorps anti-TG.

Dans les vésicules en activité fonctionnelle, une couronne de petites vacuoles optiquement vides, dites « vacuoles de résorption », s'observe à l'interface entre l'épithélium et la colloïde. Il n'est pas rare de constater, au centre de la colloïde, un espace clair, vide ou contenant un matériel cristallin.

### 2-1- Cellules folliculaires:

#### 2-1-1- En microscopie optique:[20,21,22,23,24]

Les cellules folliculaires montrent des variations de taille et de forme en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande. Les cellules de forme aplatie sont relativement inactives alors que les cellules cubiques traduisent un état d'activité fonctionnelle moyenne, leur fonction majeure étant la sécrétion de colloïde. Quant à la forme cylindrique, plus rarement observée, elle indique une résorption accrue de TG et une excrétion d'hormones actives dans le sang. Le noyau de ces cellules est en position centrale dans la cellule au repos, parabasale dans les cellules actives. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse ou mottée. Le cytoplasme est faiblement éosinophile. Il existe une polarité nettement définie de cette cellule folliculaire: le pôle apical est orienté vers la colloïde alors que le pôle basal, reposant sur la membrane collagène, est en contact avec le réseau sanguin.

#### 2-1-2- En immunohistochimie:

Les cellules folliculaires et la colloïde expriment la TG avec des anticorps mono- et poly-clonaux, la T3 et la T4 ainsi que la peroxydase [22]. Les cellules folliculaires sont aussi immunoréactives avec des kératines de faible poids moléculaire, l'antigène épithélial de membrane (AEM) et, occasionnellement, la vimentine [26]. Il a aussi été mis en évidence des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone [18].

#### 2-1-3- En microscopie électronique: [24]

Les cellules folliculaires sont disposées en une assise unique autour de la colloïde et reposent sur une membrane basale d'environ 35 à 40 nm d'épaisseur qui

les sépare du stroma interstitiel. Le pôle apical est hérissé de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde: leur taille et leur nombre augmentent avec l'activité fonctionnelle. Le pôle basal, intimement appliqué contre la basale du follicule, est déformé par de profondes invaginations qui peuvent remonter à proximité du noyau. Les faces latérales sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction très efficaces, surtout au voisinage du pôle apical. Ces systèmes de fermeture maintiennent la polarité cellulaire et assurent une étanchéité totale, empêchant la mise en contact de la TG, hautement immunogène, avec la lumière des capillaires sanguins. Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi, particulièrement développés, sont caractéristiques des cellules sécrétoires.

#### 2-1-4- Histophysiologie de la cellule folliculaire:

La synthèse de la TG s'effectue par un mouvement «ascendant» du pôle basal vers le pôle apical par assemblage de chaînes polypeptidiques dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux puis incorporation d'hydrates de carbone pendant le transport de la molécule vers et dans l'appareil de Golgi.

A ce niveau, la TG encore non iodée est assemblée en vésicules d'exocytose qui sont dirigées vers le pôle apical et déversées dans la colloïde. A l'interface pôle apical-colloïde, se produit l'iodation de la molécule de TG sous l'action de la peroxydase thyroïdienne. La production de T3 et de T4 s'effectue par un mouvement intracellulaire inverse, «descendant», du pôle apical vers le pôle basal. La TG est alors captée dans la colloïde sous forme de vésicules d'endocytose qui sont résorbées dans le cytoplasme où elles fusionnent avec des lysosomes. Dans ces organites riches en hydrolases acides, la TG est protéolysée avec libération de T3 et T4 qui seront finalement sécrétées au pôle basal.



## 2-2- Cellules C:

Représentant moins de 0,1% du parenchyme thyroïdien, les cellules C participent peu à la morphologie du follicule. Leur distribution n'est pas omniprésente car elles sont situées préférentiellement à la partie postéro-latérale de chaque lobe, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen, dans la zone supposée correspondre à l'incorporation du corps ultimo-branchial.

### 2-2-1- En microscopie optique:

Les cellules C sont difficiles à voir en technique standard (hémalun, éosine): il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires (40 µm ou plus), comportant un cytoplasme clair, finement granuleux, et un noyau central ovalaire. Elles semblent situées à l'intérieur du follicule ou en position para-folliculaire, isolées ou groupées par trois à cinq éléments. Leur nombre normal peut varier considérablement en fonction de l'état physiologique, du sexe (elles sont plus nombreuses chez l'homme) et surtout de l'âge, augmentant dans la période postnatale et plus tard à partir de la cinquième décade [27].

### 2-2-2- Immunochimie et Immunohistochimie:

Ces techniques permettent d'une part de mieux visualiser les cellules C, d'autre part de mettre en évidence leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines. La coloration de Grimélius, la plus employée, démontre le caractère argyrophile (affinité pour les grains d'argent préalablement réduits) des cellules C, en permettant la détection de fines granulations intracytoplasmiques. Cette méthode utilisée dans le passé pour l'identification des cellules C est actuellement largement remplacée par l'immunohistochimie.

Les cellules C sont constamment positives avec les marqueurs neuroendocrines généraux: chromogranine, synaptophysine, neuron-specific- enolase (NSE); en revanche, elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Elles expriment

aussi les cytokératines, de faible poids moléculaire, mais non la vimentine. Sur le plan fonctionnel, elles sont positives avec les anticorps anti-calcitonine (CT) et contiennent aussi de la katacalcine et le calcitonin-gene-related-peptide (CGRP). D'autres neuropeptides peuvent être retrouvés dans un petit nombre de cellules C (somatostatine, bombésine, substance P).

#### 2-2-3- Microscopie électronique: [25]

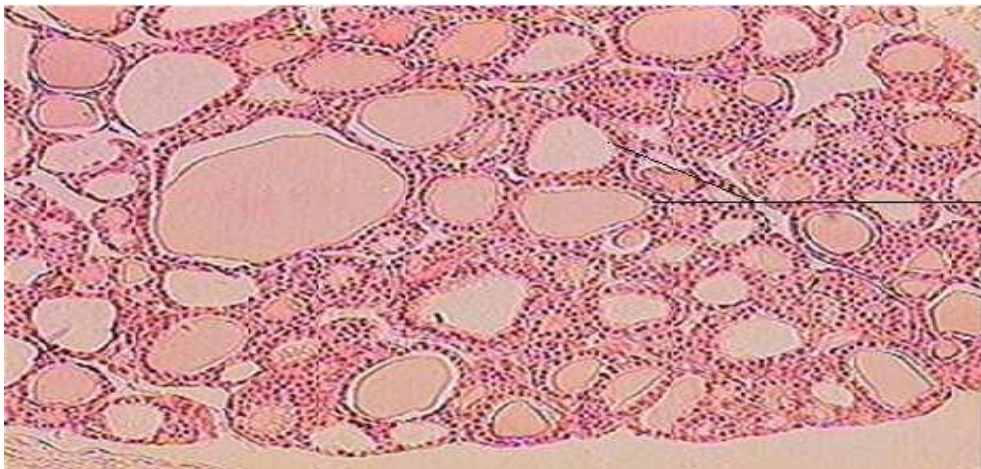
Toutes les cellules C sont situées à l'intérieur du follicule, les aspects para-folliculaires observés en microscopie optique sont dûs à des incidences de coupe [21]; au sein du follicule, ces cellules ne sont jamais en contact avec la colloïde.

Par ailleurs, la démonstration de granules neurosécrétoires intracytoplasmiques indique que les cellules C ont une activité métabolique orientée vers la sécrétion polypeptidique. Ces granules, formés d'un centre dense aux électrons et d'une membrane basale lipoprotéique, sont de deux types: des granules volumineux de type I (250 à 280 nm en moyenne) et des granules plus petits de type II, de 130nm en moyenne.

#### 2-3- Vestiges du corps ultimo-branchial:

Situés à l'union des tiers supérieur et moyen de chaque lobe, ils sont d'aspect compact ou kystique. Les amas cellulaires compacts SCN (solid cell nests) sont retrouvés dans plus de 60% des thyroïdes étudiées en coupes sériées, plus fréquemment chez l'homme. Arrondis ou ovalaires, à contours palissadiques, ils sont formés de cellules basaloïdes présentant parfois une différenciation malpighienne qui a pu les faire confondre avec des foyers métaplasiques. En immunohistochimie, ces amas expriment la cytokératine mais n'expriment ni la calcitonine ni la thyroglobuline [19]. En revanche, c'est à leur contact que l'on retrouve les cellules C. Les kystes sont tapissés d'un épithélium aplati pluristratifié ou mucipar cilié.

a. Parenchyme thyroïdien GR 100xFollicule



Follicules  
thyroïdie

b. Parenchyme thyroïdien GR 400x



Cellules  
folliculaire  
Cellule C  
Colloïde

Figure 7: Histologie de la glande thyroïde [234]

**III. TUMEURS DE LA THYROÏDE:****A. Classification anatomopathologique :[28]**

La classification des tumeurs thyroïdiennes n'a pas beaucoup évolué depuis les publications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 1988 complétée en octobre 2004 [29] .

Tableau 1: Classification des cancers thyroïdiens (OMS 2004) [223]

Carcinomes thyroïdiens	Tumeurs thyroïdiennes autres
Carcinome papillaire	Tératome
Carcinome folliculaire	Lymphomes primitifs
Carcinome peu différencié	Thymome ectopique
Carcinome anaplasique	Angiosarcome
Carcinome Malpighien	Tumeurs musculaires lisses
Carcinome mucoépidermoïde	Tumeur des gaines nerveuses
Carcinome mucoépidermoïde sclérosant avec éosinophilie	Paragangliome
Carcinome mucineux	Tumeur fibreuse solitaire
Carcinome médullaire	Tumeurs à cellules folliculaires dendritiques
Carcinome mixte médullaire et folliculaire	Histiocytose langerhansienne
Tumeurs à cellules fusiformes et à différenciation thymique (SETTLE)	Métastases
Carcinome à différenciation thymique (CASTLE)	

## B. Tumeurs bénignes épithéliales ou adénomes:

Les tumeurs thyroïdiennes sont des tumeurs bénignes encapsulées, constituées de cellules vésiculaires thyroïdiennes. Ils sont caractérisés par la nature clonale de la population cellulaire qui les constitue [30]. Ces tumeurs sont souvent difficiles à distinguer des nodules hyperplasiques développés dans un goitre multiloculaire et, en pratique, la distinction est rarement faite entre ces deux entités lorsqu'il existe plusieurs nodules. L'analyse de la clonalité montre que 60% des nodules d'un goitre nodulaire sont des adénomes [29]. Macroscopiquement, les adénomes vésiculaires sont classiquement solitaires dans un parenchyme thyroïdien homogène, mais on peut également les observer dans des goitres multinodulaires. Ils sont identifiables de manière fiable dès l'examen, ce qui permet de ne prélever, dans les goitres, que des lésions mal identifiées ou atypiques: leur structure est généralement identique à celle du tissu thyroïdien, mais ils sont parfois charnus et rouge brun. Les remaniements sont fréquents: hémorragie, kystisation ou fibrose. Le tissu thyroïdien adjacent est tantôt normal, tantôt hyperplasique.

Les adénomes, par opposition aux hyperplasies nodulaires, sont caractérisés par une capsule. Elle est le plus souvent fine et continue, ne présente pas d'épaississement focal et n'est pas très adhérente au tissu thyroïdien avoisinant. La constatation d'une capsule épaisse et irrégulière cernant un nodule charnu, doit être considérée comme un élément suspect, et conduire le pathologiste à multiplier les prélèvements pour explorer la totalité de la zone capsulaire.

▼ Types histologiques sont très variables.

1. Les adénomes ortho ou macro vésiculaires :[28]

Les plus classiques et les plus fréquents.

Le cytodiagnostics est le plus souvent facile et fiable, basé sur la présence de cellules thyroïdiennes petites, régulières, organisées en grands placards plans et accompagnées d'un colloïde abondant.

Sur le plan macroscopique, le diagnostic est également facile tant avec un aspect colloïde et luisant, que sur le plan histologique. Seules les lésions kystiques ou infarciées peuvent parfois présenter une difficulté diagnostique.

2. Les adénomes micro vésiculaires ou trabéculo-micro vésiculaires (environ 10%)[28]

Ils posent parfois de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec les carcinomes folliculaires, en particulier la forme microvésiculaire dense, c'est la raison pour laquelle ils sont décrits plus en détail.

Le cytodiagnostics permet de caractériser ces tumeurs comme de type folliculaire, mais ne permet pas de séparer les lésions bénignes des lésions malignes. L'exploration chirurgicale de tels nodules est de règle. A l'échelon macroscopique: l'aspect est plus compact, plus dense et moins remanié que les lésions macrovésiculaires. A l'échelon histologique: le type est facilement identifiable, la densité cellulaire est élevée, l'architecture microvésiculaire ou trabéculaire est caractéristique, la colloïde est soit très réduite, soit complètement absente.

### 3. Les adénomes oncocytaires (oncocytomes) : (figure 8) [28]

- Le cytodiagnostics est parfois difficile: l'identification des oncocytes et facile, mais il est parfois difficile de trancher, entre métaplasie oncocyttaire de certains nodules, par ailleurs macrovésiculaires, et tumeur oncocyttaire. Deux autres pièges sont possibles: distinguer une métaplasie oncocyttaire liée à une thyroïdite lymphocytaire d'un carcinome papillaire thyroïdien, si le diagnostic cytologique d'oncocytome est posé, comme pour les tumeurs folliculaires, la bénignité ou la malignité de ces lésions ne peut jamais être affirmé à l'échelon cytologique. L'aspect macroscopique est caractéristique: la tranche de section du nodule est charnue et de couleur brun foncé.

A l'échelon histologique, ils sont caractérisés par la présence de grandes cellules oncocytaires qui représentent plus de 75% du contingent cellulaire. L'architecture interne de ces nodules est faite de nappes ou de cordons cellulaires, mais des formes pseudo papillaires sont fréquentes ; la colloïde est absente. Les oncocytomes posent les mêmes problèmes de diagnostic que les tumeurs folliculaires et nécessiteront souvent des prélèvements sériés pour analyser leur capsule. Ils peuvent également être confondus avec un carcinome papillaire à cellules oxyphiles.

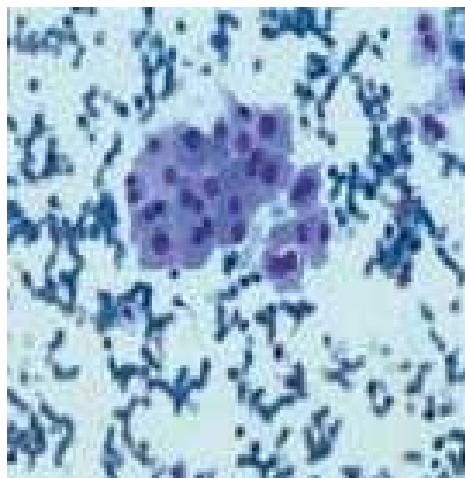


Figure 8: Adénome oncocyttaire : amas cohésif de cellules oncocytaires avec une anisocaryose modérée (MGG x 400) [235].

#### 4. Les adénomes toxiques: [28]

Il s'agit de nodules chauds à la scintigraphie.

Cytodiagnostic: classiquement, ces lésions ne doivent pas être ponctionnées en raison de leur bénignité quasi constante.

A l'échelon macroscopique, il s'agit de nodules rouges, sombres, charnus, souples, qui bombent à la coupe.

Les biopsies extemporanées: classiquement, selon les recommandations de l'ANAES [31], il est consensuel de ne pas faire d'extemporanée pour ce type de lésions. Mais elles sont parfois demandées et généralement les données cliniques et biologiques n'ont pas été données au pathologiste, sauf s'il les a demandées. Le diagnostic est extrêmement difficile: la présence de structures pseudo-papillaires nombreuses associées à des zones macro ou ortho vésiculaires, et la présence de cellules volumineuses font souvent confondre ces lésions avec des carcinomes papillaires. Ces difficultés sont également retrouvées, à un moindre degré à l'échelon histologique standard.

#### 5. La tumeur trabéculaire hyalinisante: (figure 9) [28]

- Le cytodiagnostics en est très difficile: ces lésions sont confondues avec des carcinomes papillaires ou, plus rarement des carcinomes médullaires.

- A l'échelon macroscopique, il s'agit d'une tumeur souvent solitaire, nettement limitée par une capsule.

- L'histologie est caractérisée par des cellules vésiculaires allongées présentant une architecture trabéculaire en piles d'assiettes et un stroma hyalin souvent abondant. Devant cet aspect, le risque est de méconnaître la lésion et de confondre avec un carcinome médullaire, mais le profil immunohistochimique est celui des carcinomes papillaires: les cellules sont positives pour la thyroglobuline et TTF1,



négatives pour la thyrocalcitonine. Ce sont des tumeurs rares le plus souvent bénignes. Leur relation avec les carcinomes papillaires n'est pas encore connue.

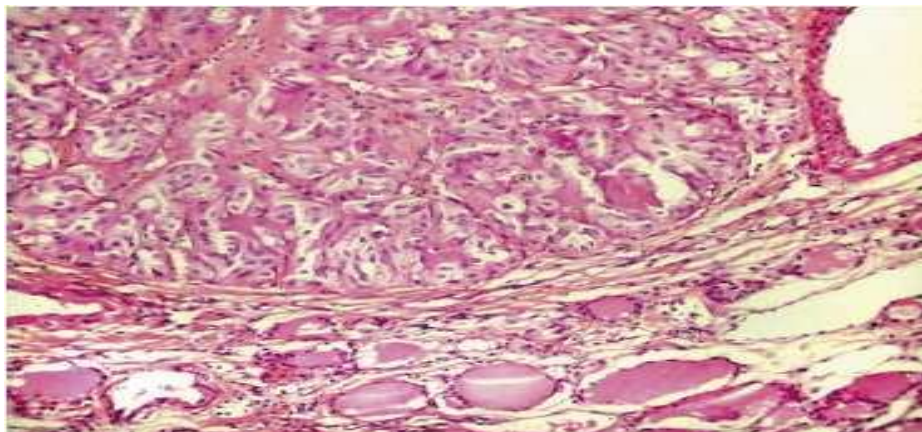


Figure 9: Adénome trabéculaire hyalinisant (hématoxyline éosine-safran×250)[236].

### C. Carcinomes thyroïdiens:

Le Tableau 2 résume la classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.[32]

#### Tableau 2. [224]

#### Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.

##### **Tumeurs malignes primitives épithéliales**

- *Carcinome papillaire*
- variantes : vésiculaire, macrovésiculaire, cellules hautes, oncocytique, à cellules claires, pseudowarthin, sclérosant diffus, à cellules cylindriques, forme solide, forme cribriforme
- autres variantes : à contingent insulaire, à composante épidermoïde et mucoépidermoïde, à cellules géantes et fusiformes, associé à un carcinome médullaire
- *Carcinome vésiculaire*
- à invasion minime, invasif, à cellules oxyphiles, à cellules claires
- *Carcinome peu différencié*
- variantes : de novo, avec carcinome papillaire, avec carcinome vésiculaire
- *Carcinome indifférencié*
- *Carcinome médullaire (à cellules C)*

##### **Tumeurs malignes primitives non épithéliales**

- *Lymphomes malins*
- *Tumeurs diverses* : carcinome mucoépidermoïde, mucineux, mucoépidermoïde sclérosant, avec éosinophilie, tumeurs thymiques ou des dérivés des poches branchiales, tumeur de Settle, Castle, tératomes primitifs thyroïdiens, angiosarcome, tumeurs des nerfs périphériques, histiocytose X, maladie de Dorfman-Rosaï, tumeurs fibreuses solitaires
- *Métastases*

On distingue :

- Les cancers papillaires (CP) et les cancers vésiculaires (CV) (ou folliculaires pour les auteurs de langue anglaise et nord-américaine) dérivés des thyrocytes. Il a été convenu que le diagnostic de CP ne pouvait pas reposer exclusivement sur la présence de papilles, et devait aussi prendre en compte les caractéristiques nucléaires. La constatation de ce noyau particulier peut être suffisante au diagnostic de CP même si la tumeur ne dessine presque exclusivement que des vésicules.

Pour le carcinome vésiculaire : la notion de grade de différenciation a été remplacée par la notion d'invasivité : cancer à invasion minimale (encapsulé) versus cancer invasif. Les CV sont en diminution relative et représenteraient actuellement moins de 10 % des cas. Leur diffusion se fait le plus souvent par voie sanguine (métastases osseuses et pulmonaires). Leur pronostic est moins favorable que celui des CP.

- Les cancers médullaires dérivés des cellules C, héréditaires dans 30 % des cas, sujet de notre thèse.

- les carcinomes indifférenciés ou carcinomes anaplasiques : rares (moins de 5 % des cancers thyroïdiens) mais de pronostic effroyable.

- les carcinomes peu différenciés : ce sont des carcinomes dérivés des cellules vésiculaires thyroïdiennes dont le comportement évolutif est intermédiaire entre celui des carcinomes différenciés et celui des carcinomes indifférenciés ou anaplasiques. De définition sujette à controverses, ils concernent un nombre restreint de patients et ont une évolution plus agressive.

- Il existe un dernier groupe de tumeurs malignes non épithéliales rares (lymphomes et métastases intrathyroïdiennes).

- Enfin, quelques entités exceptionnelles comme les tumeurs mucineuses, les carcinomes mucoépidermoïdes, les rarissimes cas de CASTLE et de SETTLE sont mentionnées.

### 1. Apport de la biologie moléculaire:[32]

L'existence de difficultés diagnostiques a justifié la recherche d'aides au diagnostic dans le domaine de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

En immunohistochimie, de nombreux « candidats » ont été proposés pour conforter soit : Un diagnostic de malignité: perte d'immunoréactivité de la thyroïde peroxydase (TPO), expression de la galectine 3, de l'HBME-1, de RET, de CK19, de peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma... ?. Un diagnostic d'agressivité tumorale: augmentation de l'indice de prolifération, perte d'expression de bcl2, expression de p53... ? .Un diagnostic d'efficacité thérapeutique potentielle: expression du transporteur de l'iodure, perte d'expression de récepteurs à l'acide rétinoïque...

Nombre de ces marqueurs ont été testés avec déception, même si les études publiées dans la littérature pouvaient paraître intéressantes. Néanmoins, ces séries étaient souvent de petite taille, inhomogènes, avec des résultats suffisamment différents pour s'interroger de surcroît sur la validité des diagnostics histologiques qui les supportaient.

Le même phénomène est en train de se produire en biologie moléculaire avec les réarrangements du gène RET qui seraient impliqués dans la majorité des CP radio-induits [33] et de façon moins systématique dans les autres CP. La découverte récente de mutation du gène BRAF exclusivement dans les CP et dans certaines formes peu différenciées à l'exclusion des CV et des adénomes vésiculaires semble ouvrir de nouvelles voies. Il en a été de même pour les réarrangements PAX8 PPAR gamma dans les CV ou pour certaines mutations de RAS tant dans certains cancers papillaires que

vésiculaires et dans les cancers peu différenciés. Le Tableau 3 résume les différentes situations rencontrées.

Tableau 3. Gènes impliqués dans les tumeurs thyroïdiennes.[224]

Gènes	Type d'anomalie	Fréquence
<i>Carcinomes papillaires</i>		
RET/PTC	Réarrangement	Adulte 20-30 %, Enfant 50-60 %, RI : 50-80 %
TRK	Réarrangement	10 % (TRK/TPM3, TPR, TGF)
RAS	Mutation ponctuelle	10-15 % (le plus souvent N-Ras codon 61)
BRAF	Mutation ponctuelle	36 % des formes d'architecture papillaire
CTNNB1(gène codant pour la bêta-caténine)	Mutation	
APC mutation (forme cribriforme des papillaires)		
<i>Carcinomes vésiculaires</i>		
PAX-8/PPARgamma	Réarrangement	25-50 % et également dans certains adénomes
RAS (N-et H-RAS codon 61) par CGH : autres anomalies constatées : Chromosomes 2, 3p, 6, 7q, 8, 9,10q, 11,17p, 22. Dérégulation p53, PTEN, bêta-caténine serait impliqué dans la dédifférenciation	Mutations	20-50 %
<i>Carcinomes peu différenciés</i>		
(N-et H-RAS codon 61)	Mutation	50 %
CTNNB1	Mutation	0-30 %

CGH : hybridation génomique comparative.

## 2. Tumeurs malignes épithéliales: [32]

### 2.1 Carcinome papillaire: (figure 10)

Le CP est « une tumeur maligne épithéliale, manifestement de souche vésiculaire, typiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires et comportant des « modifications nucléaires caractéristiques (les noyaux sont caractéristiques quelle que soit l'architecture de la tumeur). Ils ont des contours sinueux, un aspect irrégulier, des bords qui ne sont pas ronds.

Ces noyaux apparaissent fendus en « grains de café », et s'empilent en « tuiles de toit ». Souvent vitreux en leur centre, ils sont dits en « verre dépoli » (Figure 10). Certains, moins caractéristiques, peuvent présenter une inclusion ronde correspondant à une invagination cytoplasmique intranucléaire. Il existe de nombreuses variantes de ces noyaux et cela pose des difficultés diagnostiques quand

ces modifications nucléaires sont rencontrées dans des lésions d'architecture purement vésiculaires de « tumeur différenciée de potentiel de malignité incertain (noyau en verre dépoli) ». Il est habituellement invasif, sans encapsulation circonférentielle, comportant un stroma fibreux souvent abondant. La présence de petites calcifications feuilletées stromales (psammomes ou calcosphérites) est inconstante. La tumeur possède un fort tropisme pour les lymphatiques. Les invasions vasculaires sanguines sont très inconstantes.

Une série de variantes sont individualisées. Elles sont répertoriées dans le Tableau 2. Nous insisterons sur certaines d'entre elles.

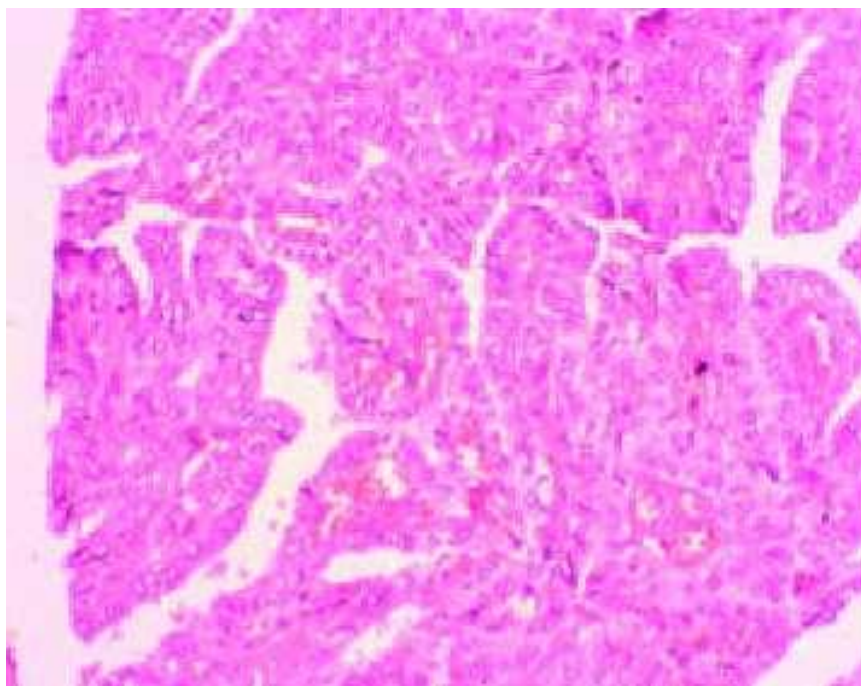


Figure 10 : Carcinome papillaire : aspect des formes usuelles d'architecture papillaire. [237]

L'architecture est papillaire.

La papille est centrée par un axe conjonctivovasculaire tapissé d'une bordure épithéliale qui apparaît claire. Les cellules possèdent des noyaux souvent fendus, en « grains de café », chevauchés, de forme allongée, avec un aspect vitreux.

### 2.1.1 Carcinome papillaire à forme macrovésiculaire:

Cette variante de la forme vésiculaire du CP est de diagnostic difficile dans sa forme encapsulée puisqu'elle ressemble à un adénome colloïde qui aurait des noyaux particuliers. [34]

### 2.1.2 Carcinome papillaire à cellules hautes:[32]

Caractérisés par des cellules deux fois plus hautes que larges, [35] ces cancers représenteraient près de 10 % des CP et sont de pronostic moins favorable. Le cytoplasme cellulaire est rose pâle un peu dépoli et contient, en microscopie électronique, des nombreuses mitochondries.

### 2.1.3 Carcinome papillaire sclérosant diffus (sans rapport avec le papillaire sclérosant occulte)

L'extension du carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD) s'étend à tout un lobe thyroïdien ou plus, avec des métastases ganglionnaires fréquentes d'emblée ainsi que des anticorps antithyroïdiens circulants qui le font prendre, à tort, pour une thyroïdite de type Hashimoto. Les métastases pulmonaires d'emblée ne sont pas rares. La présence d'une réaction fibreuse et lymphocytaire

le long de la tumeur est caractéristique de même que les foyers de métaplasie malpighienne et l'existence de nombreux psammomes. Survenant fréquemment chez les sujets jeunes, le CPSD représenterait environ 9 % des CP de l'enfant toutes formes confondues. [35]

### 2.1.4 Carcinome papillaire à forme purement vésiculaire:

La tumeur n'est composée que de vésicules. Elle peut être très adénomorphe, surtout si elle est encapsulée, mais les noyaux sont ceux des CP. Son comportement est celui d'un CP. Dans les formes encapsulées, le diagnostic peut être difficile avec certains cancers vésiculaires ou certains adénomes vésiculaires. [36]



### 2.1.5 Formes solides des carcinomes papillaires de l'enfant:

Les CP de l'enfant [35, 37, 38] (survenus avant ou après l'accident de Tchernobyl), décrits chez de jeunes enfants, peuvent se présenter comme des tumeurs solides disposées en îlots pleins ou cribriformes. Ils sont pris parfois, à tort, pour des carcinomes peu différenciés.

### 2.1.6 Carcinomes papillaires associés à des secteurs de type insulaire:

Le carcinome insulaire est rarement pur et est de pronostic défavorable. Il est souvent associé à des foyers de CP dans 25 à 60 % des cas ou des foyers de CV dans 25 à 68 % des cas. [37] Les aspects insulaires ne sont dominants que dans 40 à 81 % des cas publiés. [37]

### 2.1.7 Carcinomes papillaires à cellules oxyphiles:

Il s'agit d'une entité rare [36] devant faire éliminer un adénome à cellules oxyphiles présentant des macropapilles et de fausses calcosphérites par condensation du colloïde. Le diagnostic peut être difficile avec certains carcinomes papillaires à cellules hautes.

### Classifications et grades

Ces problèmes de classification sont depuis longtemps résolus à la Mayo Clinic qui grade ses CP en fonction de leur niveau de différenciation :

Classe 1 bien différencié

Classe 2 moyennement différencié

Classe 3 peu différencié

Classe 4 indifférencié

Dans les séries de la Mayo Clinic, pour 1 500 CP, 95 % d'entre eux sont de grade 1 et 5 % de grade 2 et 3 [40].

## 2.2 Carcinome vésiculaire: (figure 11)

Défini comme une « tumeur maligne épithéliale, à l'évidence de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des CP», ce cancer peut ressembler à de la thyroïde normale. Les architectures sont souvent polymorphes, les anomalies cytologiques variables, les mitoses présentes ou absentes. Il n'existe aucun critère cellulaire ou architectural qui, à lui seul, permette d'en affirmer la malignité. Seule la présence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire est synonyme de malignité. Il faut distinguer deux groupes de pronostic différent : les CV dits à « invasion minimale » (encapsulés), les CV manifestement invasifs (figure 11).

[32]

- le CV à invasion minimale (encapsulé) peut ressembler à un adénome vésiculaire.

Il s'en distingue par la présence d'invasion capsulaire et/ou vasculaire manifestes. La reproductibilité du diagnostic de CV est mauvaise [39].

Si les images d'invasions sont douteuses, la lésion est classée en adénome atypique surtout si elle mesure moins de 3,5 cm. À l'heure actuelle, il est conseillé d'identifier ces lésions comme des tumeurs vésiculaires de potentiel de malignité indéterminé.

- le CV manifestement invasif : la malignité ne fait aucun doute. La tumeur parfois partiellement encapsulée est en général très extensive dans le tissu thyroïdien adjacent. Les invasions vasculaires sont multiples.



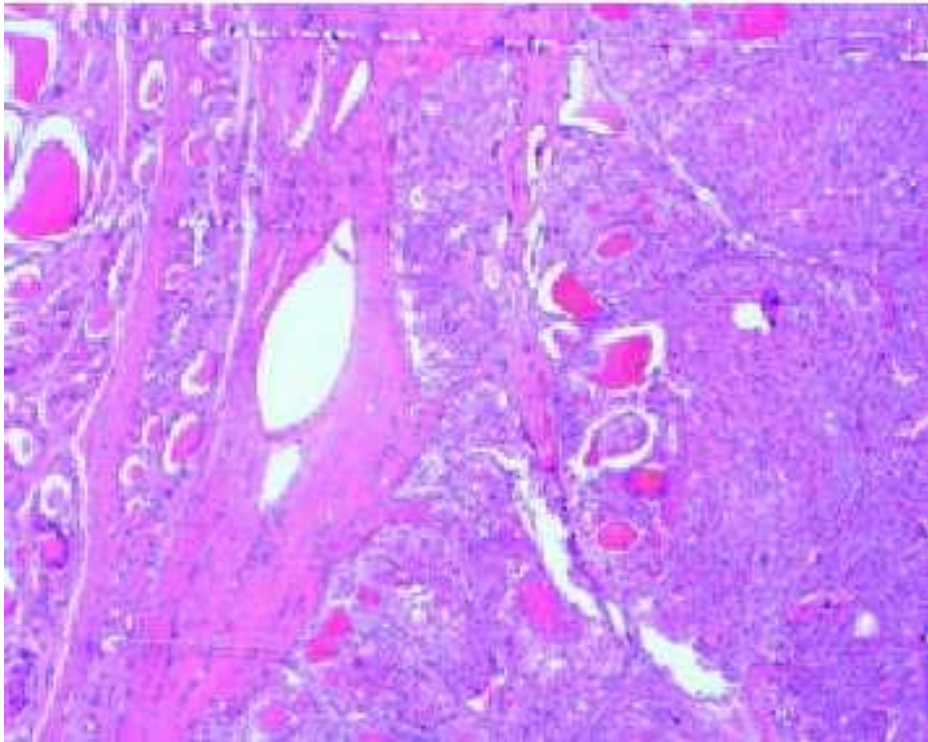


Figure 11 [237]: Carcinome vésiculaire invasif. Ce carcinome particulièrement adénomorphe est constitué d'une série de nodules jointifs qui envahissent le tissu thyroïdien.

Il existe différentes variantes de cancer vésiculaire.

#### 2.2.1 Carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles:

Il est constitué, dans sa quasi-totalité (plus de 75 %), de cellules oxyphiles (synonymes : cellules oncocytaires, cellules éosinophiles, anciennement appelées, à tort, cellules de Hürtle). Seules les invasions capsulaires et/ou vasculaires objectivent la malignité. Il existe des formes à invasion minime et des formes invasives. [36]

#### 2.2.2 Carcinome vésiculaire à cellules claires:

Il s'agit d'une entité rare. [36] Il faut éliminer un adénome parathyroïdien, l'extension exceptionnelle d'un cancer de la parathyroïde, ou plus fréquemment de la métastase d'un cancer du rein. Un immunomarquage positif à lathyroglobuline valide le diagnostic de tumeur primitive thyroïdienne.

### 2.3 Cancers peu différenciés:

Ce groupe tumoral rare représenterait 1,2 % des CP et 4,4 % des CV. La difficulté du diagnostic de carcinome thyroïdien peu différencié réside dans le polymorphisme de ses formes et dans son association fréquente à un contingent plus différencié de type CV ou CP. Le groupe des carcinomes peu différenciés est un large spectre lésionnel qui regroupe aussi bien des carcinomes papillaires à cellules hautes ou cylindriques que des carcinomes papillaires à forme trabéculaire ou massive et, sur le versant des carcinomes vésiculaires, les carcinomes insulaires et certaines formes solides de carcinomes vésiculaires.

Le carcinome insulaire est caractérisé par une architecture en « îlots » faits de rosettes, voire de petites vésicules avec ou sans colloïde. Les cellules qui le constituent sont plus petites et monotones que celles des autres carcinomes peu différenciés ou différenciés.

### 2.4 Cancers anaplasiques: (figure 12)

Le cancer anaplasique est un cancer extrêmement agressif. Il peut être partiellement ou totalement indifférencié, mais il doit comporter une différenciation épithéliale qui parfois n'est mise en évidence que par les techniques immunohistochimiques ou ultrastructurales. Il a été également appelé carcinome pléiomorphe, carcinome sarcomatoïde, carcinome métaplasique et carcinosarcome.

Ces tumeurs sont, habituellement, massivement invasives, mesurant plus de 5 cm de grand axe, remplaçant en grande partie le tissu thyroïdien, avec rupture de la capsule thyroïdienne et extension dans les tissus périthyroïdiens. Leur consistance est variable selon l'importance des foyers de nécrose et d'hémorragie et de la présence éventuelle de foyers de métaplasie osseuse ou cartilagineuse. Typiquement, la tumeur est constituée en proportion variée de cellules fusiformes, de cellules polygonales et de cellules géantes (Figure 12).

Ces trois aspects comportent une activité mitotique élevée, des foyers de nécrose étendue et sont massivement invasifs, s'étendant dans le tissu adipeux et le tissu musculaire squelettique avec parfois atteinte du revêtement cutané. Les atypies cytologiques sont marquées. La tumeur est généralement richement vascularisée.

Le stroma peut être inflammatoire ou myxoïde. Les embolies carcinomateuses sont habituelles. Il peut s'y associer des secteurs à inflexion épidermoïde, des cellules géantes d'allure ostéoclastique dans environ 10 % des cas ou des foyers d'aspect sarcomateux tels que fibrosarcome, histiocytofibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, dans moins de 5 % des cas pour ces deux derniers (Rosai), léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, hémangiopéricytome malin et hémangioendothéliome malin. Si les fragments tumoraux confiés au pathologiste sont suffisants, il pourra être observé la coexistence de secteurs totalement indifférenciés avec des secteurs différenciés de type papillaire et/ou vésiculaire.

Les carcinomes indifférenciés primitifs de la thyroïde expriment la protéine p53 dans environ la moitié des cas et bcl2 dans moins de un cinquième des cas. [32,41]

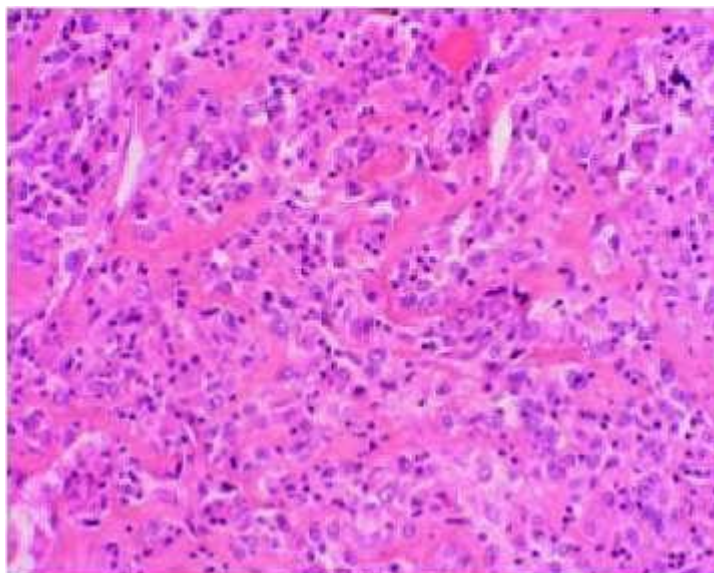


Figure 12 [237]: Carcinome anaplasique. La prolifération tumorale a perdu toute architecture pour être remplacée par des cellules non cohésives très monstrueuses. Le stroma est riche en polynucléaires, ce qui est habituel dans ce type de cancer.

### 2.5 Carcinomes médullaires:

Tumeurs malignes rares développées à partir des cellules C de la thyroïde ( voir chapitre IV).

## 3. Tumeurs malignes non épithéliales:

### 3.1 Lymphomes:

Il convient de distinguer les lymphomes primitifs thyroïdiens des infiltrations lymphomateuses ou leucémiques qui s'intègrent dans le cadre d'une maladie générale. Le lymphome primitif de la thyroïde est une tumeur maligne constituée de cellules lymphoïdes envahissant la thyroïde lorsque ce siège est prédominant ou exclusif. Les lymphomes représentent environ 1 à 8 % de toutes les tumeurs malignes thyroïdiennes [42] et 2,5 à 7 % des lymphomes extraganglionnaires. [43].

### 3.2 Métastases intrathyroïdiennes:

Les cancers du sein, du rein, du poumon, du côlon et les mélanomes peuvent donner des métastases intrathyroïdiennes. Elles se révèlent le plus souvent par un nodule thyroïdien et peuvent poser un problème diagnostique quand le primitif n'est pas connu. La ponction cytologique peut permettre le diagnostic. Cependant, la chirurgie est souvent effectuée. Le diagnostic peut être difficile. L'examen immunohistochimique aide au

Diagnostic : négativité du marquage avec les anticorps antithyroglobuline et anticalcitonine. La survenue d'une métastase intrathyroïdienne est de pronostic défavorable.

### 3.3 Tumeurs rares:

Les fibrosarcomes primitifs de la thyroïde, les angiosarcomes et tératomes de la thyroïde sont très rares.

Le carcinome médullaire de la thyroïde

## VI. CANCERS MEDULLAIRES DE LA THYROÏDE:

### A. Anatomie pathologique

En 1959 Hazard, Hawk et Crile [45] décrivent le CMT : un cancer de morphologie indifférenciée à stroma amyloïde. Les cellules tumorales du CMT sont argentaffines « Grimélius » positif, et sécrètent de la calcitonine. De nombreuses variantes sont ensuite décrites dont le polymorphisme explique encore, à l'heure actuelle, les difficultés diagnostiques et les CMT manqués [48, 49,50]. La découverte, dès 1993 [53], de mutations du gène RET dans les CMT héréditaires va modifier leur prise en charge et le rôle des partenaires impliqués. Il devient évident que le niveau d'agressivité de la maladie dans les formes héréditaires est très variable en fonction de la présentation génotypique de la maladie. Le rôle du pathologiste en 2008 [44] est :

De faire le diagnostic de CMT.

De rechercher des arguments en faveur d'une maladie héréditaire.

D'évaluer les éléments du pronostic de la tumeur.

L'un des grands enjeux actuels est de déterminer l'âge optimal des chirurgies prophylactiques. Les pathologistes ne doivent jamais oublier que tout nouveau diagnostic de CMT qu'il soit solide ou kystique, encapsulé ou invasif, quelle que soit sa taille (micro, macro) peut devenir le cas index d'une maladie familiale [47].

#### 1. Caractéristiques générales:

On peut distinguer au sein d'un CMT des particularités cellulaires, architecturales, sans que l'une soit pathognomonique de l'autre, tout pouvant être intriqué. Sont décrites (figure 13) des cellules rondes (85 %), polygonales (20 %), plasmocytoïdes, fusiformes (68 %), géantes, claires, oncocytaires (21%), squameuses (3 %), grandes, multinuclées, petites [48, 50]. La chromatine nucléaire est souvent en

« mottes », voire avec de rares pseudo-inclusions nucléaires. Les architectures les plus fréquentes sont : lobulaires (71 %), trabéculaires en nids ou massives (33 %), de type carcinoïde, glandulaires (6 %), papillaires ou pseudopapillaires (18 %), angiomatoïde, de type paragangliome (3%) [48, 50, 51].

Le stroma est typiquement amyloïde dans près de 80 % des cas. Sa quantité est variable. Son absence n'exclut pas le diagnostic [48]. On décrit également un stroma hyalin qui peut aboutir à un aspect noyé des cellules tumorales. Il peut exister des calcifications, voire des calcosphérites. La nécrose, peu fréquente, serait un argument péjoratif [48, 50].

Enfin, des cellules de type sus-tentaculaires avec un marquage protéine S100 positive peuvent être présentes [51]. On a décrit la production de mélanine, avec des cellules tumorales HMB45 positives [52]. La production de mucines est fréquente, les formes largement mucosécrétantes rares [46, 48]. De multiples substances neuroendocrines sont retrouvées, ACTH ou autres à ne pas rechercher en routine.

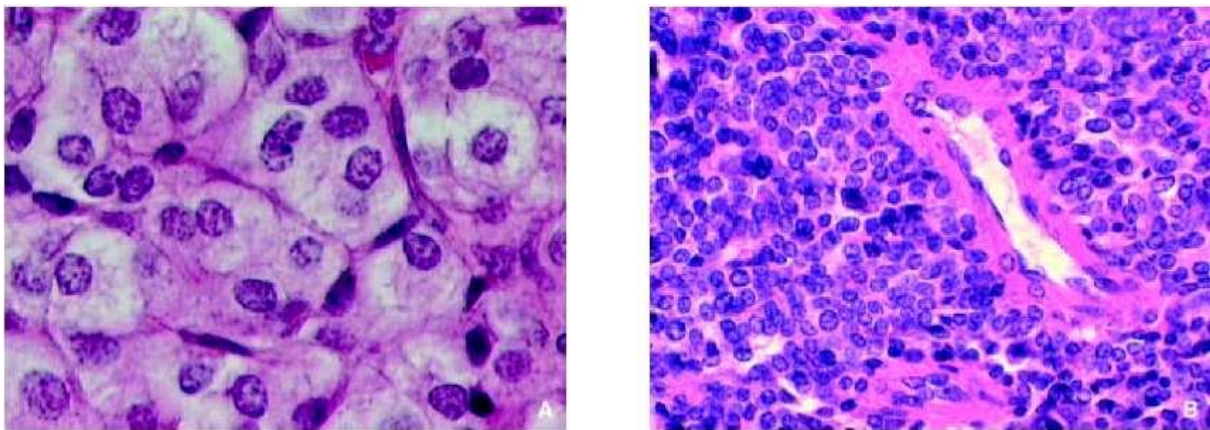


Figure 13: Carcinome médullaire thyroïdien, coloration HES (hémateïne éosine safran), Images à fort grossissement de l'aspect que peuvent revêtir les cellules tumorales.

A. Cellules rondes à cytoplasme large, chromatine finement mottée.

B. Petites cellules, forte densité cellulaire, peu de masses cytoplasmiques.[238]

## 2. Diagnostic de cancer médullaire:

Le cancer médullaire est d'un polymorphisme tel qu'il reste parfois de diagnostic difficile. Les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus si la chirurgie d'exérèse de première intention est d'emblée carcinologiquement correcte. Cela implique un diagnostic préopératoire (cytoponction thyroïdienne) ou peropératoire (examen extemporané) exact.

### 2-1- Diagnostic histologique du CMT:

Le CMT ne se présente pas toujours comme une tumeur maligne manifestement invasive. Près de 10 % des CMT sont des nodules assez bien limités, mais le plus souvent dépourvus de capsule [54]. Les vésicules thyroïdiennes encloses dans la tumeur vont faussement l'apparenter à une tumeur vésiculaire et le diagnostic de cancer médullaire va être manqué (figure 13 et 14). Comment penser?

#### a. \_Cellules:

Qu'il s'agisse d'une tumeur bien limitée ou d'un carcinome manifeste, les cellules du cancer médullaire sont de toutes sortes : rondes, fusiformes, petites, grandes, polygonales, plasmocytoïdes à cytoplasme grisé ou clair, voire granuleux éosinophile. De véritables cellules oxyphiles avec un noyau à nucléole dominant sont décrites.

Certaines cellules peuvent paraître véritablement squameuses. La tumeur est rarement composée d'un seul type cellulaire et c'est la bigarrure des éléments qui doit faire évoquer le diagnostic. En outre, les noyaux ont un aspect particulier avec une chromatine « mottée », une certaine basophilie. Il peut exister des cellules multinuclées. La présence d'inclusions nucléaires n'exclut pas le diagnostic de CMT [54,55, 56, 58, 61, 62].

**b. Architectures:**

On retrouve au niveau architectural le même polymorphisme qu'au niveau cellulaire, architecture solide, trabéculaire, alvéolaire, glandulaire, « folliculaire » pseudopapillaire par ébranlement cellulaire, de type « carcinoïde », « paragangliome », « angiomatoïde » [55, 61, 62].

**c. Stroma:**

Particulier, de type amyloïde, ayant fait partie de la description initiale du CMT [60], il est absent dans plus de 25 % des cas [55, 56, 62] et parfois suffisamment peu représenté pour ne pas être identifié.

Ailleurs, au contraire, mais rarement, il peut être le siège d'une réaction granulomateuse de type résorptif avec présence de cellules géantes histiocytaires. Le stroma peut être de type hyalin prédominant (38 % d'une série de 109 cas du GETC [58]), masquant les cellules tumorales qui semblent « noyées » en son sein. Le stroma peut renfermer de petites calcifications feuilletées de type calcosphérite. Dans certains cas, le stroma est peu représenté et n'aide donc pas au diagnostic [62].

**2-2- Diagnostic immunohistochimique du CMT:**

Un diagnostic de CMT doit toujours être validé par un immunomarquage sur coupes histologiques mettant en évidence la présence de marqueurs de type neuroendocrine (figure 15). La combinaison de trois marqueurs, CT, chromogranine A, coloration de Grimélius, en l'absence d'immunomarquage positif à la thyroglobuline (TG), permet le plus souvent de parvenir au diagnostic [59]. Quand au moins deux de ces trois marqueurs sont positifs dans plus de 1 % des cellules, il est possible de parvenir au diagnostic de CMT [59]. Le problème du CMT sans CT (moins de 10 % des cas dans les anciennes séries) persiste cependant. Dans ces tumeurs de type neuroendocrine, la CT est le plus souvent le diagnostic.



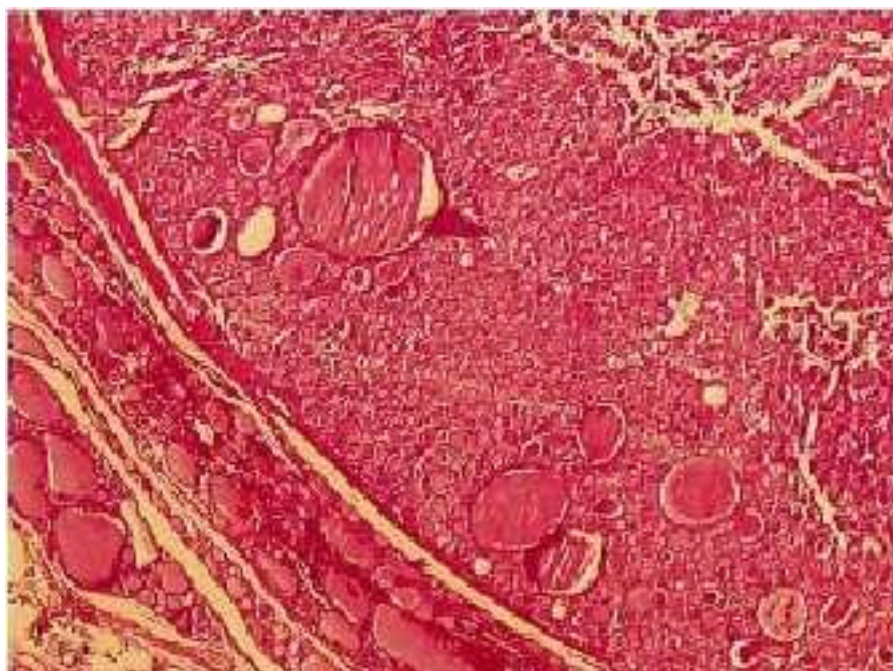


Figure 14: Carcinome médullaire thyroïdien bien limité, coloration HES (hémateïne éosine safran). Jonction tumeur/tissu sain. De nombreuses vésicules thyroïdiennes résiduelles sont encloses à la périphérie de la tumeur. Leur présence ne doit pas faire méconnaître le diagnostic.[239]

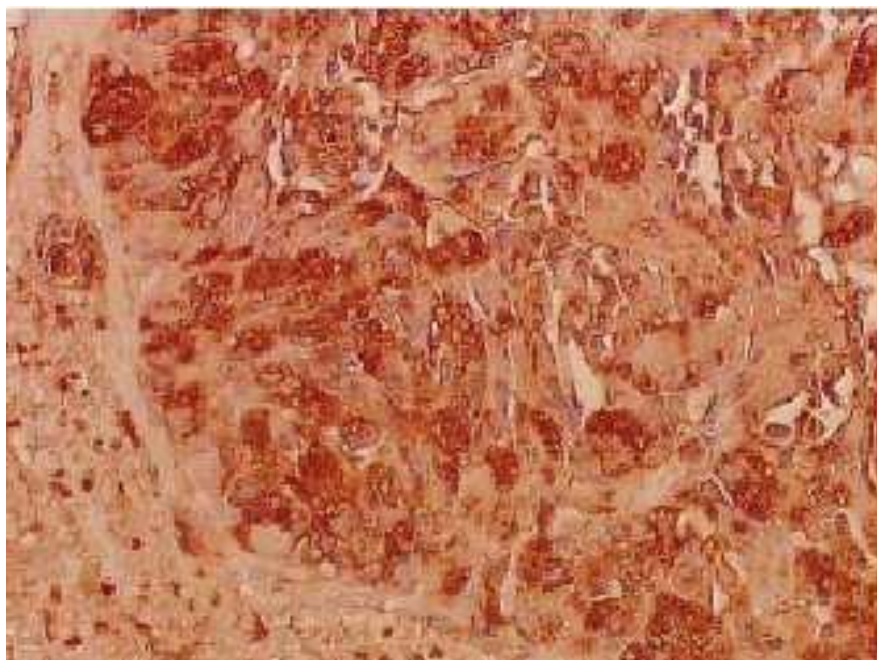


Figure 15: Même tumeur que figure 14 après immunomarquage à la calcitonine (CT) (Oxoïd, France). La positivité intracellulaire de couleur marron de la CT confirme le diagnostic de carcinome médullaire.[239]

### 2-3- Diagnostics différentiels du CMT:

Ils sont représentés par l'adénome trabéculaire hyalinisant, certains adénomes thyroïdiens trabéculaires, certains carcinomes vésiculaires à cellules claires ou oxyphiles, les carcinomes insulaires, les métastases intrathyroïdiennes [57, 62].

La multiplication des plans de coupe, les immunomarquages de chromogranine, de CT et de TG (avec préchauffage éventuel des coupes) doivent, dans la majorité des cas, rétablir le diagnostic exact.

Il arrive en outre que certaines tumeurs thyroïdiennes étiquetées CMT (quels que soient leur taille et leur mode de présentation, avec ou sans multiples invasions vasculaires) soient en réalité la métastase d'une tumeur neuroendocrine venue d'ailleurs. La question, rarement posée dans la littérature, doit être évoquée dans le cas de tumeurs thyroïdiennes accompagnant ou précédées de tumeurs laryngées [57], duodénales, voire pancréatiques ou autres...

Il n'est pas toujours possible, dans ces cas, de savoir quelle est la tumeur primitive [57]. Il semble qu'il faille être prudent avant d'affirmer que la tumeur initiale est un CMT thyroïdien. Le recours au marqueur TTF-1 est de peu d'aide car ce marqueur, d'abord décrit dans les tumeurs primitivement thyroïdiennes et pulmonaires, s'avère exprimé dans des tumeurs provenant d'autres sites.

### 2-4- Cancers mixtes médullaires et vésiculaires:

Les CMT mixtes (figure 16) sont un problème complexe dont la définition a évolué au cours du temps et dont le pronostic est en principe le fait du contingent médullaire. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de savoir s'il s'agit d'une seule tumeur, d'une tumeur de « collusion ou de collision ».

L'hypothèse d'un site de homing constitué par l'environnement du CMT pour la composante de souche vésiculaire est séduisante.

Cette entité est définie dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 comme une tumeur comportant deux composants, l'un de type vésiculaire TG+ (papillaire ou folliculaire), l'autre de type médullaire CT+. Avant de

porter un diagnostic de cancer mixte, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas de vésicules thyroïdiennes résiduelles encloses dans la tumeur (Figure 16). Il est parfois impossible de répondre à cette question en dehors d'une image mixte au sein d'une localisation métastatique.

Il faut être très strict sur ce diagnostic lorsque la tumeur est intrathyroïdienne [57, 69]. Le caractère parfois bien limité de ces formes les fait à tort classer parmi les adénomes vésiculaires atypiques. Il faut distinguer ces entités des cancers papillaires ou des cancers vésiculaires associés de façon distincte à des CMT [48, 67, 70]. Lorsque les deux tumeurs associées de façon distincte sont d'une part un CMT, d'autre part un carcinome papillaire, cette association, d'abord considérée comme fortuite, semblerait plus fréquente dans certaines familles.

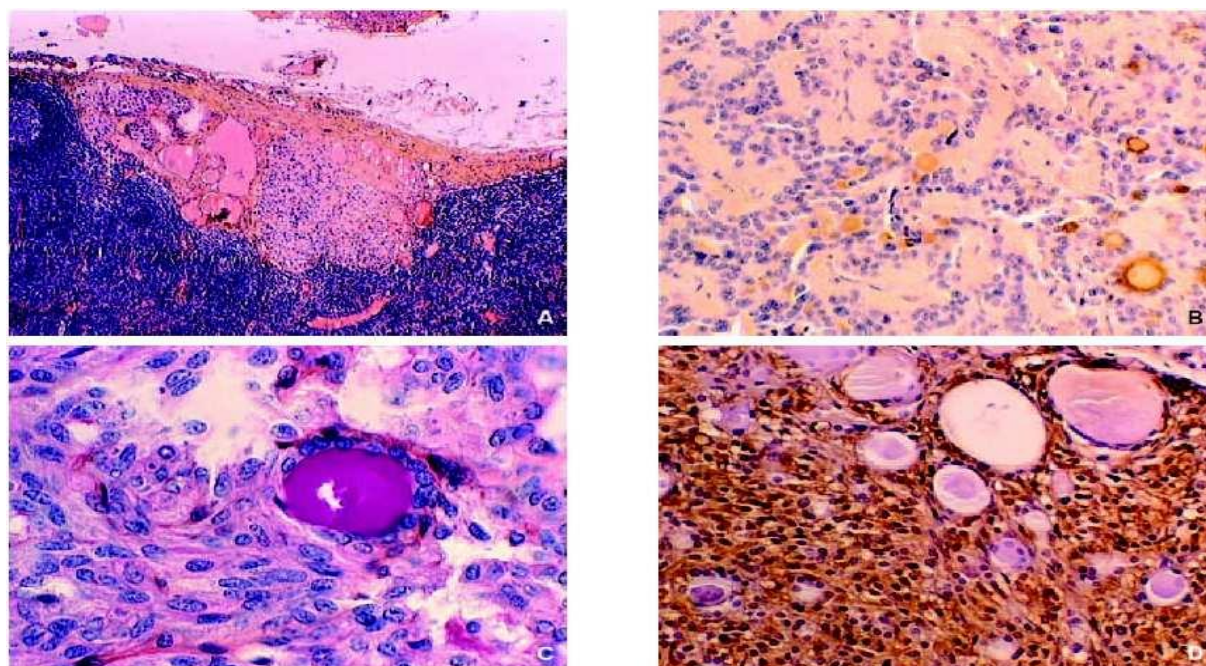


Figure 16: Problème des vésicules thyroïdiennes dans les cancers médullaires de la thyroïde. Dans une métastase ganglionnaire (A, B), on parle de cancer mixte. Dans la tumeur primitive se pose la question de vésicules normales encloses dans la tumeur (C, D).

A. Hématéine éosine safran.

B. Immunomarquage à la thyroglobuline (Dako).

C. Coloration periodic acid shiff (PAS).

D. Immunomarquage à la calcitonine. [238]



### 3. Diagnostic pré et peropératoire:

#### 3.1. Cytoponction préopératoire:

La cytoponction thyroïdienne peut permettre un diagnostic préopératoire de CMT. Les séries rapportées dans la littérature concernent en général un nombre de patients limité (< 21). Si le diagnostic cytologique de cancer est le plus souvent correctement effectué, dans un tiers des cas [63, 64] le cancer n'est pas identifié comme un cancer médullaire.

Le diagnostic cytologique est en principe aisé : grains poudrés pourpres intracytoplasmiques, visibles sur la coloration de May-Grünwald-Giemsa. Ils ne sont pas toujours retrouvés. L'aspect bigarré de la population cellulaire faite de cellules rondes et fusiformes fait penser au diagnostic. La cytologie est en général considérée comme maligne, mais, dans un tiers des cas, le CMT n'est pas suspecté. À l'inverse, des surdiagnostics de CMT sont effectués en cas de cancers papillaires, vésiculaires, ou de tumeurs à cellules oxyphiles [63, 64]. Le plus souvent, le matériel cellulaire est abondant, mais peu cohésif, à distribution syncytiale. On pourrait proposer : un immunomarquage de la CT sur cytologie, une extraction d'ADN [65] avec recherche de mutation du gène RET. Mais toutes ces procédures sont lourdes au regard de l'efficacité d'un dosage sérique de la CT qui est de toute façon nécessaire.

Une situation particulière est représentée par la détection cytologique d'une récurrence tumorale au sein d'un site ganglionnaire déjà opéré. Un rinçage de l'aiguille au sérum physiologique et un dosage de la CT [66] ont été préconisés.

#### 3.2. Examen extemporané:[31]

L'occasion de faire un diagnostic peropératoire de CMT représente, dans les séries publiées de la littérature, 0 à 8% des cancers diagnostiqués lors de l'examen extemporané d'un nodule thyroïdien. Le diagnostic est fait correctement dès ce temps

opératoire dans 88 à 100 % des cas. Les séries rapportées ne concernent cependant chacune que deux à huit diagnostics de

CMT qui peut également être totalement méconnu. La cytologie thyroïdienne peut être utilisée de façon complémentaire en peropératoire lorsque le diagnostic préopératoire n'est pas fait ou lors d'un diagnostic d'examen extemporané hésitant. Le produit cytologique est obtenu par raclage de la coupe tissulaire, étalement du suc cellulaire obtenu et coloration rapide type Diff-Quick.

#### 4. Cancers familiaux:

L'anatomopathologiste peut orienter vers un CMT génétiquement déterminé en cas de bilatéralité, ou d'hyperplasie à cellules C (HCC) associée (figures 17 et 18).

##### 4.1 Bilatéralité:

La bilatéralité permet de classer correctement 93 % [67] des formes familiales. Une localisation extrathyroïdienne en position ectopique, dans le site de migration du corps ultimobranchial (CUB), est exceptionnelle [71]. Il peut arriver cependant qu'il n'y ait dans l'autre lobe ni autre tumeur ni HCC. Ces situations rares ont été décrites [72] en cas de mutation sur le codon 634.

##### 4.2 Hyperplasie à cellules C (HCC):

L'HCC correspond à une augmentation du nombre des cellules C intrathyroïdiennes. Ce sont des cellules immunomarquées positivement sur coupes histologiques par la CT. Cette anomalie est identifiable d'emblée sur les coupes standards lorsqu'elle est floride, plus difficilement lorsqu'elle est discrète (figures 17 et 18). Les cellules C, présentes à l'union des tiers moyen et supérieur des lobes, sont souvent situées au contact des CUB ou amas cellulaires compacts solid cell nests (SCN) [48, 73]. Il existe d'importantes variations en fonction de l'âge et du sexe. Il y aurait, à l'état normal, de 2 à 10 cellules C par champ à faible grossissement dans les zones d'intérêt [73]. Les cellules C sont situées au contact intime des thyrocytes, limitées

en dehors par la membrane basale vésiculaire. Une HCC est admise s'il existe un faible grossissement dans les zones de plus grande densité des cellules C, 50 cellules C par champ, ou trois champs de plus de 50 cellules C (grossissement (GR)  $\times$  100) [48], et la présence de plus de 40 cellules C/cm<sup>2</sup> [74]. Certaines HCC dites nodulaires (figures 17,18) posent un problème d'interprétation avec un micro-CMT débutant [48, 57, 73]. Les HCC nodulaires doivent être distinguées : des SCN, de foyers de métaplasie squameuse, de certaines thyroïdites.

L'immunomarquage par la CT dans ces cas redresse le diagnostic [48]. Lorsqu'il existe des foyers carcinomateux, les secteurs d'HCC sont retrouvés autour des foyers carcinomateux [57, 72]. Ils peuvent en être difficiles à distinguer, lorsqu'ils sont limités à la périphérie de la tumeur, sans foyers au-delà (figures 17,18).

La définition de l'HCC est toujours un sujet de débat [48]. Où est la limite entre le normal et le pathologique ? Existe-t-il des HCC candidates à la cancérisation en l'absence de mutation du gène RET ? En cas de mutation du gène RET, la morphologie de l'HCC est-elle particulière ? Devant une HCC isolée, sans contexte particulier en l'absence de données sur le statut mutationnel du patient, est-il possible d'orienter le clinicien vers une maladie héréditaire ?

#### 4-2-1- HCC néoplasique (ou prénéoplasique):

L'HCC a pendant longtemps été assimilée à un état précancéreux dans le cadre des cancers médullaires génétiquement déterminés [56]. Il est usuel de considérer, dans ces formes, que le cancer est bilatéral et s'accompagne d'une HCC bilatérale. En cas de dépistage précoce de la maladie (qu'il s'agisse de dépistage biologique dans les séries anciennes ou de détection d'une mutation du gène RET dans les séries récentes), cette HCC peut être la seule anomalie identifiée.

Certains auteurs américains [82] n'admettent le diagnostic d'HCC que lorsqu'elle est suffisamment importante pour être identifiée sur des colorations

standards (figure 17) et dénie aux HCC détectées par immunodétection sur coupes histologiques, toute valeur prédictive d'une HCC liée à un CMT héréditaire.

Certains auteurs ont pensé trouver un marqueur discriminant les HCC liées au CMT en utilisant un anticorps dirigé contre une forme d'acide polysialique (polySia) associée à une molécule d'adhésion de type neural-cell adhesion molecule (N-CAM) [79]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres équipes.

#### 4-2-2- HCC physiologique :

Avec les années, de multiples études et constatations ont démontré que l'HCC pouvait être absente dans les CMT génétiquement déterminés, ou ne pas être bilatérale. En revanche, elle pouvait être présente et bilatérale dans un certain nombre d'autres circonstances non liées au CMT : prise médicamenteuse particulière (cimétidine...), hypercalcémie, insuffisance rénale, De façon satellite dans les thyroïdites lymphocytaires, dans la maladie de Basedow, en association avec le cancer papillaire, certains goitres, les adénomes ou les carcinomes vésiculaires [57]. La fréquence de ces associations était variable suivant les séries, et l'on ne sait toujours pas s'il s'agit d'association vraie dont le lien de causalité reste à démontrer ou si l'association est fortuite. Les études autopsiques ont fait état d'une HCC dans 20 à 57 % des cas autopsiés [68, 74, 80]. Dans la série de Guyétant [74], qui s'était spécifiquement intéressé à des autopsiques sans pathologie manifeste, l'HCC était prédominante chez l'homme de moins de 40 ans. Les données récentes de la littérature sur de larges cohortes ont permis, par la pratique de dosage de la CT sérique avec ou sans test de stimulation par la pentagastrine (suivi dans les cas pathologiques d'une vérification histologique) [78, 81, 83], de démontrer la plus grande fréquence des anomalies biologiques et de l'HCC histologique, chez l'homme que chez la femme (9,5 à 11 % versus 1,7 à 2,8 %). La fréquence du cancer médullaire dans

Les mêmes populations testées étaient, à l'inverse, peu différente chez l'homme et chez la femme (2,3 à 3 % versus 1,2 à 2,8 %).

Les chiffres rencontrés sont très inférieurs à ceux des analyses morphologiques effectuées sur du matériel autopsique. La question suivante était donc de s'intéresser à l'expression biologique de ces HCC. Une étude prospective récente (9 hommes, 48 femmes) [75] fait état de la présence d'une

HCC histologique chez 49 % des patients figurant dans l'étude, sans prédominance de sexe. Ces HCC sont considérées comme normo- calcitoninémiques tant en CT basale qu'après test de stimulation à la pentagastrine. Détectées sur des pièces de thyroïdectomies totales effectuées pour thyrotoxicoses (n = 18) ou goitre nodulaire (n = 39), ces HCC sont associées à une hyperthyroïdie dans 66 % des cas et à une euthyroïdie dans 44 % des cas.

Ces données extrêmement récentes vont à l'encontre de données plus anciennes sur la fréquence de l'HCC histologique et pourraient remettre en cause la valeur accordée à l'HCC dans la prédiction de la survenue d'un cancer médullaire. Si elles sont validées, elles réactualisent la question de la place des tests biologiques, de la valeur des seuils pathologiques et n'excluent pas l'hypothèse de lésions non sécrétantes.

Tableau 4.:Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules physiologiques et néoplasiques. [225]

	HCC « physiologique »	HCC « néoplasique »
Faible grossissement microscopique	Invisible	visible aisément
Architecture générale	focale ou diffuse	nodulaire
Atypies cytologiques	absentes	présentes
Thyroïde adjacente	pas de CMT associé	un ou plusieurs CMT



#### 4-2-3- Formes particulières:

Il existe :

HCC isolées associées à des anomalies de la CT sériques à prédominance masculine.

HCC isolées sans prédominance de sexe à CT sérique non modifiée dans des contextes de thyrotoxicoses ou d'euthyroïdie [75]. CMT sporadiques de type « néoplasique » ou « physiologique » (sans mutation du gène RET). HCC « physiologiques » associées à des mutations du gène RET [48, 67, 77]. Elles sont plutôt rencontrées dans les CMT familiaux isolés. Dans ces cas, l'HCC apparaît plus ou moins tard en fonction du statut mutationnel.

Une série de 209 chirurgies prophylactiques (test génétique positif) [67] comportait 44 % de CMT, 8,4 % de métastases ganglionnaires, 25 % d'HCC seule, 3 % d'absence totale d'anomalie. Il n'existe pas d'étude disponible ayant testé en parallèle en double aveugle une série d'HCC non liée au CMT appariée à une série d'HCC avec mutation germinale du gène RET représentative des différents codons mutés, notamment pour les patients de niveau 3 (codons 768, 790, 791, 804, 891).

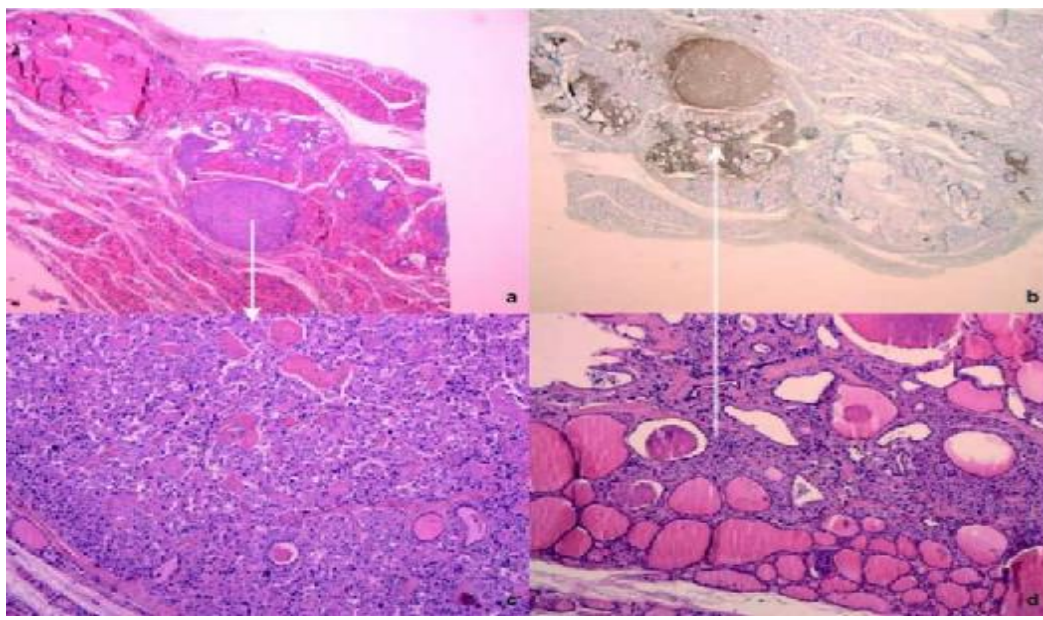


Figure 17: Microcancer médullaire de la thyroïde (micro-CMT) de découverte fortuite dont le caractère plurifocal (a) (coloration hématoxyline éosine safran[HES]), l'immunoréactivité positive à la calcitonine (CT) (b), l'hyperplasie à cellules C (HCC) associée de type « néoplasique » (d) sont évocateurs d'une maladie génétiquement déterminée confirmée après recherche de mutation germinale du gène RET. En (c) : aspect du micro-CMT à un grossissement supérieur (coloration HES) avec présence d'un stroma hyalin et focalement amyloïde [23]

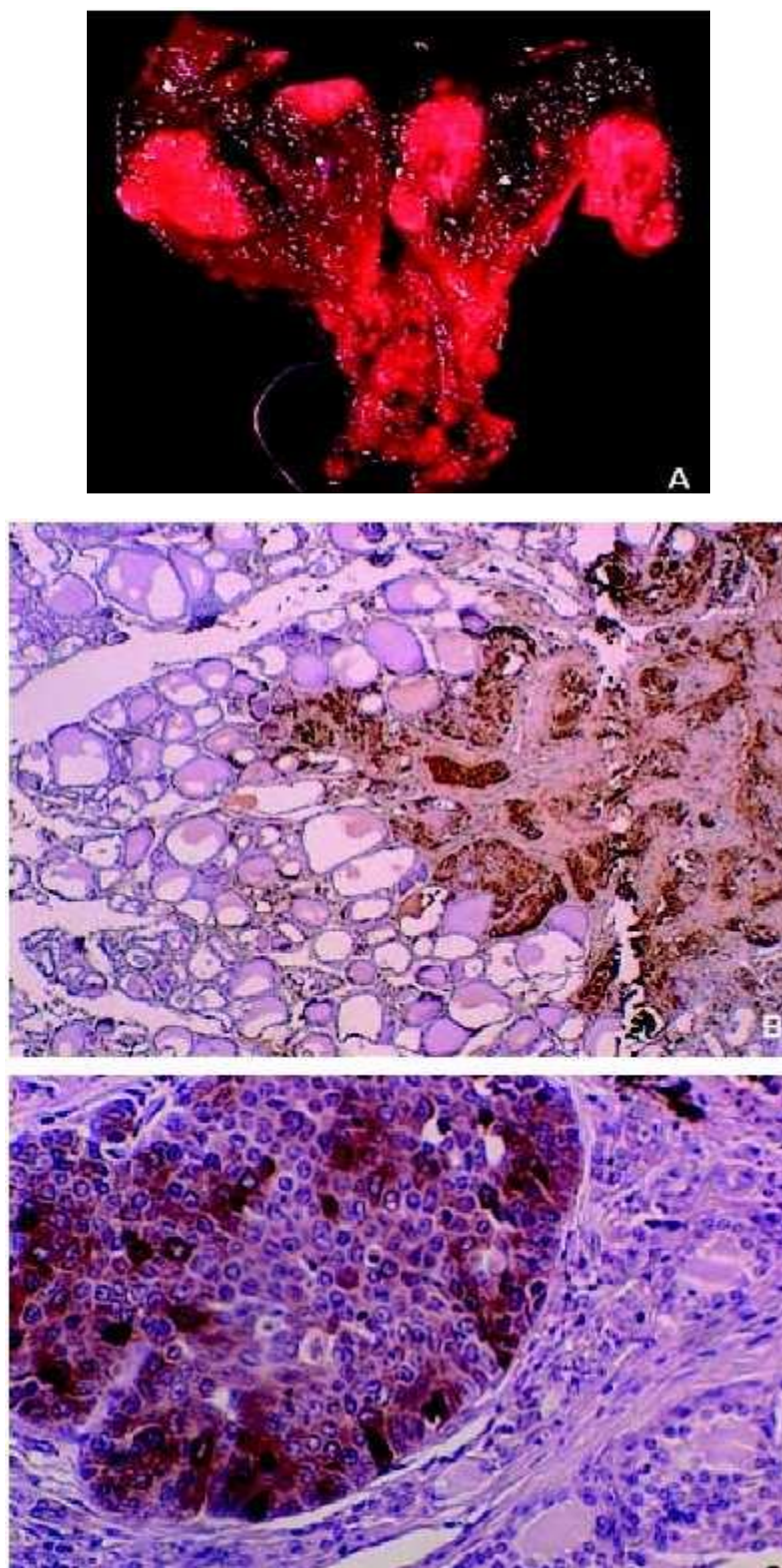


Figure 18: Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial.

A. Aspect macroscopique, la lésion est bilatérale.

B, C. Aspect histologique (immunomarquage par la calcitonine, Dako) de deux petits CMT familiaux : l'un est invasif (B), l'autre bien circonscrit (C). [238]

### 5. Éléments du pronostic:

Au plan histologique, assez peu de facteurs pronostiques ont été retenus, car ils sont en général d'un poids plus faible que les éléments cliniques.

Semblent péjoratifs :

La nécrose, Une immunoréactivité anti-CT inférieure à 50 %,

Un indice de prolifération mesuré par le Ki-67 supérieur à 4 % [85],

Un contingent oxyphile dominant,

Des aspects squameux [58].

Des facteurs plus récents sur des séries plus courtes ont été rapportés comme la présence de nids isolés tumoraux extrathyroïdiens [86].

Un stroma desmoplastique et l'expression de la fibroblast activation protein alpha (FAP- $\alpha$ ) et de la tenascine C seraient des marqueurs à risque de métastases ganglionnaires [87].

À l'inverse, les CMT encapsulés que certains auteurs nomment « CMT encapsulé » seraient d'évolution particulièrement favorable [84].

### 6. Microcarcinomes médullaires de la thyroïde (< 1 cm)

Les micro-CMT sont découverts du fait :

D'un dépistage génétique ;

D'une anomalie biologique de la CT sérique,

D'une découverte fortuite sur pièce thyroïdienne pour une pathologie non liée au CMT.

Les plus petits micro-CMT décrits sont de l'ordre du dixième de millimètre. Le diagnostic, difficile, se fait lorsqu'il existe une rupture de la basale vésiculaire [48], voire la production de fibrose, de substance amyloïde qui écarte les éléments tumoraux.

La CT est en général plus irrégulièrement distribuée, plus faiblement positive que dans les HCC ou les cellules C normales [48]. Dans certains cas, la lésion est

nodulaire, difficile à distinguer d'une HCC nodulaire [48]. Il peut s'agir du cas index d'une maladie familiale. Le risque métastatique ganglionnaire et à distance n'est pas nul [77,88]. Le dosage sérique de la CT en base peut être normal [77, 88].

## B. Aspects épidémiologiques:

### 1. Épidémiologie des nodules et cancers thyroïdiens:

Les nodules thyroïdiens représentent un motif fréquent de consultation.

Leur prévalence varie selon [91] l'âge, le sexe, les apports iodés, la consommation de tabac, et selon d'autres facteurs environnementaux ou médicamenteux, l'inclusion ou non des sujets ayant une dysfonction thyroïdienne infraclinique, et bien sûr la technique de détection (examen clinique, imagerie, autopsie systématique). La prévalence échographique varie de 25% avant l'âge de 50 ans, à 42% pour des âges supérieurs, dépassant même 50% dans des populations de femmes vivant en zone de carence iodée. Environ 10% de ces nodules sont cliniquement détectables, la prévalence clinique est donc estimée entre 4 à 7%. Le nodule se présente sous forme de nodules multiples dans la moitié de cas et/ou peut s'associer à un goitre. La conduite à tenir devant un nodule thyroïdien reste dictée par la crainte du cancer, même si l'incidence annuelle du cancer thyroïdien est faible, estimée de 0,9 à 5,2/100 000. La prévalence des cancers thyroïdiens dans les séries autoptiques avoisine les 10%, atteignant même 30% dans les régions riches en iode (Japon, Finlande). Il s'agit alors le plus souvent de microcancers papillaires. La mortalité du cancer thyroïdien ne dépasse pas 5%. On comprend donc la nécessité de sélectionner les nodules relevant d'une indication chirurgicale. Les lymphomes thyroïdiens sont le plus souvent des lymphomes non hodgkiniens. On signale l'augmentation du risque de lymphome chez les sujets aux antécédents de thyroïdite de Hashimoto. [28]

## 2. Épidémiologie des cancers médullaires de la thyroïde:

### 2-1- Fréquence:

Le CMT est un cancer rare. Il représente environ 5 à 10 % des cancers thyroïdiens selon les séries. La plupart des grandes séries publiées se réfèrent à des études rétrospectives.

Le travail habituellement cité en référence est celui de Saad et al [95] reprenant l'étude de 161 cas de CMT parmi 1 844 patients référencés comme porteurs de cancer thyroïdien au Texas entre 1944 et 1983.

Quelques années auparavant, Rossi et al [94] ont publié leur série de 35 CMT individualisés parmi 964 patients porteurs de cancer thyroïdien référencés à la clinique Lahey de Boston entre 1931 et 1970. Bergholm et al [92] ont publié une étude de 249 patients atteints de CMT parmi 6 513 patients référencés comme porteurs d'un carcinome thyroïdien sur le Registre national du cancer suédois entre 1959 et 1981.

Ces trois études rétrospectives, qui affichent des fréquences de 9 % pour Saad et al, de 4 % pour Rossi et al ainsi que pour le registre suédois, illustrent plusieurs problèmes de diagnostic : dans la plupart des cas, notamment antérieurs à 1968, le diagnostic repose avant tout sur un réexamen des pièces d'anatomie-pathologique [94, 95] ; dans certains cas, le diagnostic de CMT est étayé soit par l'évaluation des taux de CT, soit par un redressement secondaire du diagnostic à la faveur de la survenue d'autres cas authentifiés dans la famille.

Ce fait est bien apparent dans l'étude de la série suédoise qui mentionne que 66 cas de CMT sont diagnostiqués dans la première décennie (1959-1969) et trois fois plus (183) durant la seconde décennie (1970-1981) et constitue la carence du travail présenté par Rossi et al dans sa publication intitulée « Non- familial medullary thyroid carcinoma ». Cela illustre la contribution probable du critère biologique que constitue l'étude de la sécrétion de CT par ces tumeurs au diagnostic de CMT depuis 1968.

Les études prospectives visant à situer la place des CMT et les conditions de son diagnostic dans une population consultant pour problèmes thyroïdiens sont plus récentes et peu nombreuses. Pacini et al [93] identifient huit cas de CMT sur 1 385 patients porteurs de nodules thyroïdiens. Le CMT représente, dans cette série, 0,6 % de la pathologie nodulaire tout-venant et 15,7 % des 51 nodules cancéreux. Dans cette étude, tous les CMT avaient des taux élevés de CT, tandis que les cytoponctions systématiques n'ont retenu ce diagnostic que dans deux cas et surtout ont conclu à des lésions bénignes dans trois autres cas.

#### 2-2- Age :

Pour HUNDAHL [98], le pic de fréquence est situé entre 30 et 39 ans pour les cas familiaux et entre 40 et 49 ans pour les cas sporadiques. Pour MODIGLIANI (1998) [57], L'âge moyen est de 43,4 ans. L'âge des cas dépistés après enquête familiale est encore moins élevé: 20 à 30 ans pour les NEM de type 2A et de 1 à 10 ans pour les NEM de type 2B.

#### 2-3- Sexe :

Tous les auteurs notent pratiquement une égalité entre hommes et femmes avec légère prédominance féminine (54% de femmes pour MODIGLIANI). [28,57] Sex. ratio  $\approx 1$ .

#### 2-4- Formes héréditaires : (figures 19, 20) [28]

Un certain nombre de ces cancers sont héréditaires avec transmission autosomique dominante, un deuxième sujet atteint dans une famille suffit pour apporter le diagnostic. Trois types de lésions sont retrouvées : les néoplasies endocriniennes multiples de type 2A (60% des cas), les néoplasies endocriniennes multiples de type 2B (5% des cas) et les formes familiales isolées (35% des cas (figure19).

- La néoplasie endocrinienne multiple de type 2A réalise un syndrome décrit par SIPPLE en 1961 et associant lorsqu'il est complet un carcinome médullaire thyroïdien, un phéochromocytome dans 50% des cas et une hyperparathyroïdie. Le phéochromocytome est souvent bilatéral et doit être traité avant le cancer thyroïdien du fait des risques opératoires de collapsus irréversible par instabilité tensionnelle. Le diagnostic est biologique (élévation des catécholamines urinaires, metadrénaline et noradrénaline) et par imagerie scanner ou IRM. L'hyperparathyroïdie est relativement rare et retrouvée dans 20 à 30% des cas pour KRAIMPS [99] et est encore plus rare chez l'enfant (4% des cas pour DRALLE en 1998 [97]). Il s'agit d'adénome unique ou multiple ou d'une hyperplasie repérée par les dosages de calcium et de parathormone. D'autres anomalies sont plus rares dans les NEM 2A comme la notalgia, affection cutanée à type de pseudo lichen prurigineux de la région scapulaire (Conte-Devolx [96]) ou de mégacôlon congénital ou maladie de Hirschsprung.

- La néoplasie endocrinienne multiple de type 2B a été décrite par GORLIN en 1968. Le carcinome médullaire est associé à un phéochromocytome dans 50% des cas, à des névromes muqueux en particulier buccaux et linguaux réalisant des petits nodules blanchâtres de 1 à 5 millimètres de diamètre et à un syndrome marfanoïde avec dysmorphie du squelette et du tissu conjonctif.

- Le cancer familial isolé est diagnostiqué par l'enquête génétique après élimination des autres néoplasies endocriennes multiples.



2-5- Formes sporadiques : (figure 20)

Les formes sporadiques représentent la majorité des cas (70%) et touchent préférentiellement les patients âgés de 40 à 50 ans et sont de découverte plus tardive avec des signes non spécifiques par rapport aux autres cancers thyroïdiens en particuliers les signes endocriniens par flush ou diarrhée motrices sont très rares.

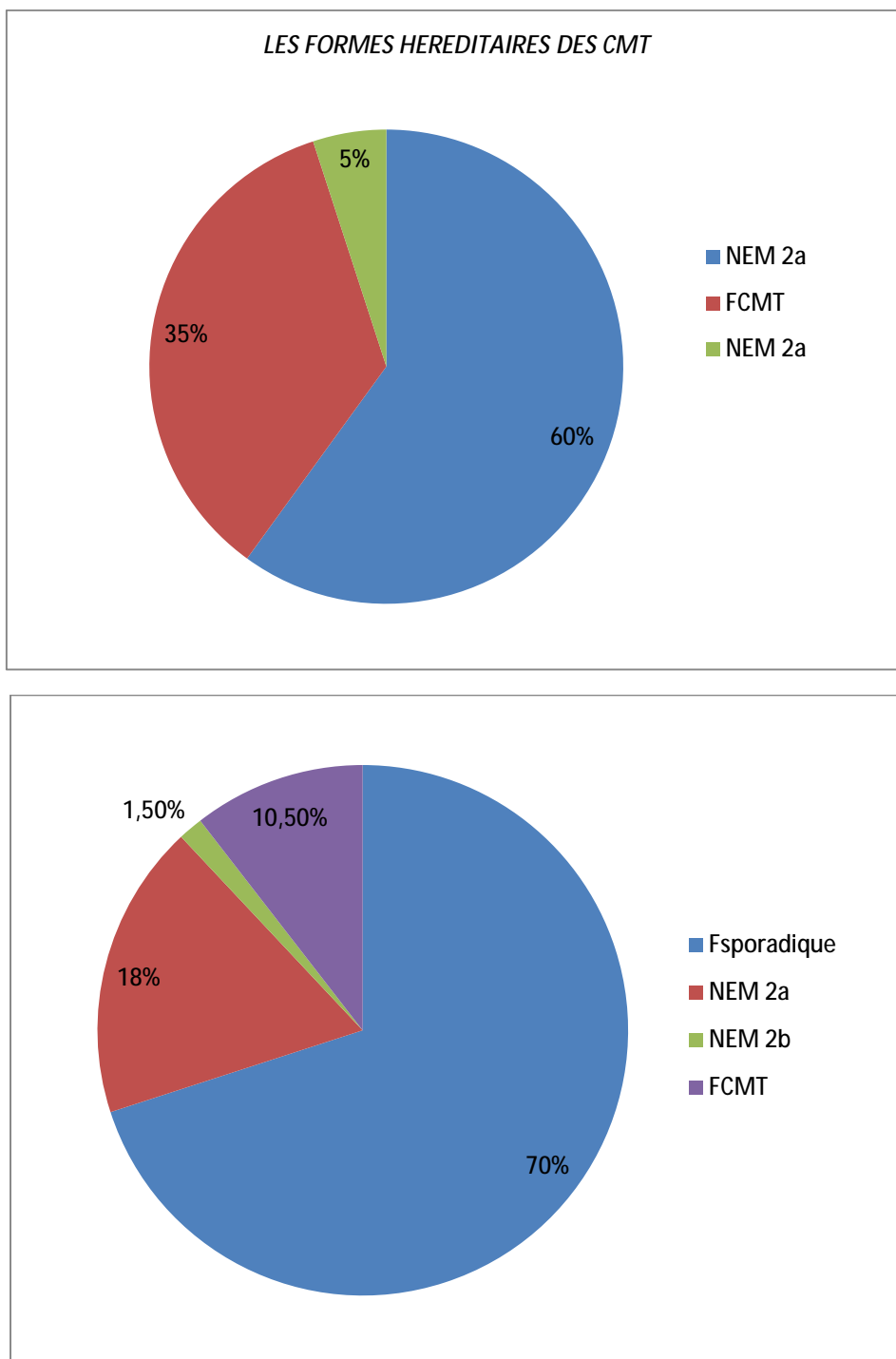


Figure 20 : Formes Sporadiques et Héréditaires des CMT

## C. Aspects cliniques:

### 1. Formes cliniques:

Le CMT se présente sous deux formes :

Une forme sporadique dans la majorité des cas.

Une forme familiale dans près de 30 % des cas. Il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).

#### 1.1 Les formes sporadiques:

Les formes sporadiques touchent préférentiellement les patients âgés de 40 à 50 ans lors d'une exploration d'un nodule thyroïdien souvent sensible. Ce nodule est associé dans la moitié des cas à des adénopathies et dans 20 % des cas à des métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses [103, 104]. De plus en plus fréquemment, grâce au dosage de la CT préopératoire, au développement de la cytoponction et de l'échographie thyroïdienne, le dépistage est fait à un stade précoce.

Plusieurs caractéristiques peuvent orienter vers le CMT. Tout d'abord, la tumeur thyroïdienne est située à l'union des tiers moyen et supérieur. Elle est de petite taille, hypoéchogène avec des microcalcifications, associée à des adénopathies de taille importante. Enfin le syndrome paranéoplasique peut être le motif de consultation avec flushs, diarrhées (10,3 % des cas [103]), ou même un syndrome de Cushing.

Parfois, le diagnostic est porté lors du diagnostic histologique réalisé sur un prélèvement de cytoponction ou lors de l'analyse de la pièce opératoire thyroïdienne. Enfin, dans un certain nombre de cas, le diagnostic est porté par le dosage de la CT préopératoire. Une revue montre que le dépistage systématique par dosage de la CT permet de révéler, dans 0,75 % des cas, le CMT [102].

Cependant, si ce dosage est sensible, il n'est pas spécifique et détecte souvent des microcancers ou des hyperplasies des cellules C [81, 102, 105, 106,107].

Dans l'insuffisance rénale évoluée, la fréquence de ces microcancers est augmentée [108]. Les faux positifs sont discutés dans le chapitre « Dosage de la calcitonine ».

Enfin, il a été montré que le dosage systématique de la CT aurait un bon rapport coût-efficacité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne [109].

### 1.2 Les formes familiales :

Les formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMTF) peuvent survenir isolément ou s'intégrer dans le cadre nosologique plus vaste des néoplasies endocriniennes multiples de type 2, on décrit 3 types de forme familiale de CMT :

CMT isolé de forme familiale (FCMT)

CMT intégré dans la NEM 2A

CMT intégré dans la NEM 2B

Les formes familiales de CMT avec ou sans NEM sont associées à la présence de mutations germinales sur le gène RET. Depuis la caractérisation de ces mutations, on constate :

Que certaines formes de NEM 2A présumées sporadiques en raison de l'absence de contexte familial authentifié sont en réalité porteuses d'une mutation germinale et s'inscrivent dans le cadre des NEM 2A familiales ; Que les NEM 2B ont rarement une histoire familiale de sorte que l'on pensait que ces formes pouvaient être majoritairement sporadiques. En fait, presque 100 % des NEM 2B décrites dans le monde sont porteuses d'une mutation spécifique germinale. Il s'agit là d'un exemple de néo-mutation et l'absence de transmission héréditaire habituellement observée résulte essentiellement du très sombre pronostic de cette forme qui atteint des sujets jeunes, dont l'espérance de vie n'excède pas généralement 20 ou 30 ans ; que les formes familiales CMT isolé constitue une entité, identifiée par le suivi de l'expression clinique des membres atteints de ces familles et authentifiée

secondairement par les études mutationnelles ; Que l'expression de la maladie, notamment dans les NEM est extrêmement variable d'un sujet à l'autre et entre les membres d'une même famille.

Il existe ainsi 3 entités de forme familiale de CMT, dont 2 entrent dans le cadre des NEM 2.

#### 1-2-1- Forme familiale de CMT isolé (FCMT):

L'expression de la maladie se limite au développement d'un cancer médullaire de la thyroïde. Celui-ci est bilatéral dans 100 % des cas, même si les lésions observées peuvent être dissociées dans leur degré de développement (hyperplasie des cellules C, cancer in situ, micro-cancer avec métastases ganglionnaires). Le diagnostic doit être nécessairement pré-opératoire, fondé sur la caractérisation d'une hypersécrétion de calcitonine, de base ou après stimulation par des sécrétagogues. Ce diagnostic pré-opératoire tient son importance à la réalisation d'un geste chirurgical spécifique comportant une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire systématique du compartiment central. Il en découle des recommandations très précises dans le cadre de la prise en charge des nodules thyroïdiens avec un dosage de calcitonine :  
Systématique avant toute chirurgie thyroïdienne indiquée pour nodule thyroïdien ;  
Systématique dans l'exploration des nodules thyroïdiens si :

- ils sont bilatéraux et/ou siégeant dans les parties moyennes et supérieures des lobes
- un contexte familial de pathologie nodulaire thyroïdienne ou de goitre dystrophique est retrouvé à l'interrogatoire
- a fortiori en présence de signes pouvant évoquer une NEM
- bien évidemment dans un contexte familial connu de CMT

1-2-2- NEM 2A : Syndrome de SIPPLE

Le CMT est présent dans 100 % des cas, mais ne constitue pas toujours la première manifestation de la maladie. Les phéochromocytomes : ils se développent dans 60 % des cas, sont généralement bilatéraux avec parfois une dissociation dans le temps. Surtout, ils peuvent être totalement asymptomatique (60 % des cas) et constituent par leur présence une réelle menace de mort subite. Leur recherche est absolument indispensable en présence d'un CMT car leur traitement doit précéder celui du cancer médullaire de la thyroïde. Il en résulte que le bon sens implique d'attendre le retour et d'interpréter le résultat d'un dosage de la calcitonine avant d'intervenir sur la thyroïde.

L'atteinte parathyroïdienne : contrairement aux NEM I, elle est une association plus rare (30 % des cas), pratiquement toujours asymptomatique, découverte avec le CMT dans 40 % des cas, très rarement avant.

Le tableau 5 [226]. Ci-dessous mentionne les particularités de ces atteintes:

	Phéochromocytomes	Hyperparathyroïdie
Prévalence	50%	30%
Chronologie /CMT (avant < CMT > après) Délai	25 % < CMT > 42 % de 1 à > 10 ans	7,1 % < CMT > 16 % de 1 à > 10 ans
Expression Clinique	bilatéral : 66 % des cas asymptomatique : > 60 adénome : 50 %	adénome : 50 % asymptomatique : > 50 %
Expression Familiale	variable	variable

1-2-3- NEM 2B : syndrome de GORLIN

IL n'y a pas d'atteinte des parathyroïdes dans ce contexte. Le CMT se distingue des autres formes par son caractère plus évolutif avec un haut degré de différenciation cellulaire. Il constitue la principale cause de mortalité de ces patients. L'expression de la maladie est très précoce et intéresse des sujets souvent jeunes.

Les phéochromocytomes sont là encore bilatéraux. Leur développement peut précéder, se superposer ou suivre celui du CMT.

Les autres manifestations traduisent une pathologie plus étendue des cellules dérivées de la crête neurale et associent :

- un dysmorphisme marqué par une morphologie de type syndrome de Marfan, un prognatisme du maxillaire inférieure avec grosses lèvres et éversion de la lèvre inférieure ;
- la présence de neuromes sous-cutanés et sous-muqueux, cliniquement visible et identifiables au niveau de la langue, des lèvres et de la cornée (hypertrophie des nerfs cornéens visibles à l'examen ophtalmologique par lampe à fente) ;
- la présence d'une neurogangliomatose diffuse avec déficit fonctionnel des plexus nerveux dont il résulte :
- une colectasie plus ou moins importante réalisant un pseudo- syndrome de Hirschprung (pseudo en raison du caractère histologiquement présent des plexus), pouvant générer des accidents occlusifs graves chez le jeune enfant, des troubles du transit ensuite ;
- une atteinte vésicale de même origine avec vésico-parésie, risque de rétention d'urine avec ses conséquences.

Le tableau 6 [226]. Ci dessous illustre la gravité respective entre NEM 2A

Causes de Décès	NEM 2A	NEM 2B
CMT	13 %	62,5 %
Phéochromocytomes	74 %	25 %
Autres causes	13 %	12,5 %

Ce tableau montre bien :

- Le risque que constitue le phéochromocytome méconnu, principalement dans le contexte des NEM 2A.

- La gravité pronostique particulière du CMT dans le cadre des NEM2B.

## 2. Diagnostic clinique :

### 2.1 Anamnèse:

Il recherche des arguments en faveur de la malignité du nodule et des arguments orientant vers le caractère familial du cancer. Notion d'irradiation cervicale dans l'enfance Augmentation de la taille du nodule Antécédents familiaux du cancer médullaire ou de pathologies thyroïdiennes, y compris chez les ascendants lointains: dysmorphisme, mort subite, décès par tumeur du cou, intervention thyroïdienne...Rechercher, directement ou indirectement, la survenue de pathologies parathyroïdiennes ou surrénaliennes (NEM 2)... Flush, diarrhée motrice... orientant vers CMT sporadique.Signes de compression locale si goitre ou nodule: dyspnée, dysphonie, dysphagie..

### 2.2 Circonstances cliniques de diagnostic: (figure 21)

Le CMT peut se présenter selon deux modalités soit sous une forme apparemment sporadique, soit dans le cadre de l'enquête génétique dans les familles. Les modes d'entrée dans la maladie sont variables : anatomopathologique sur une cytoponction ou une pièce opératoire, élévation d'un marqueur comme la CT ou l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), découverte d'une endocrinopathie associée, syndrome paranéoplasique ou tumoral.

Dans les formes sporadiques, le mode de révélation le plus fréquent est le nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé dans la moitié des cas à des adénopathies et dans 20 % des cas à des métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses, une CT élevée (en règle  $\geq 100$  pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cytoponction d'un nodule permet le diagnostic (immuno-marquage anti-CT positif) mais elle est mise en défaut dans plus de la moitié des cas [81, 100,101]. Dans ce cas, le syndrome de flush et la diarrhée motrice

restent des circonstances diagnostiques rares, et sont associées à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT.

Les formes familiales peuvent se révéler de la même manière que les formes sporadiques pour les cas index (premier cas de la famille). Elles sont de plus en plus asymptomatiques car dépistées dans le cadre de l'enquête familiale.

Dans l'étude de Lips en 1994, il a été montré que les patients porteurs de mutation RET sans signe clinique ou biologique pouvaient avoir d'authentiques CMT [110]. Une pathologie familiale peut être révélée par les pathologies associées au CMT: phéochromocytome ou hyperparathyroïdie.

### 2.2.1 La tumeur thyroïdienne :

Elle peut se révéler sous trois aspects: Nodule thyroïdien apparemment bien limité, siégeant plus volontiers à la jonction tiers moyen-tiers supérieur d'un lobe thyroïdien, de consistance ferme voire dure.[111] Hypertrophie thyroïdienne diffuse de volume modéré et bosselé, de formations nodulaires multiples et bilatérales (apanage des formes familiales), ou présentant seulement une induration localisée avec parfois une sensibilité douloureuse à la palpation. Grosse tumeur thyroïdienne fixée, de dureté ligneuse, flanquée de grosses adénopathies cervicales bilatérales, à l'évidence néoplasique.

N.B : le corps thyroïdien peut être strictement normal à l'examen clinique.

### 2.2.2 Les adénopathies cervicales :

Le CMT est extrêmement lymphophile, l'envahissement ganglionnaire est très fréquent et très précoce.

Les adénopathies sont souvent multiples, de volume variable et apparaissent également sensibles à la pression. Elles siègent par ordre de fréquence décroissant, dans les aires ganglionnaires jugulo-carotidiennes, récurrentielles, sus-claviculaires,



spinales. Les ganglions sont unilatéraux, souvent homolatéraux, parfois controlatéraux par rapport au nodule solitaire.

### 2.2.3 Les métastase :

Elles sont révélatrices dans moins de 10% des cas, la dissémination métastatique ganglionnaire cervicale se fait à la fois dans les compartiments central et latéral pour 20 % à 30 % des patients ayant un CMT de moins de 1 cm de diamètre, pour 50 % des patients porteurs d'une tumeur de plus de 1-4 cm et jusqu'à 90 % des patients porteurs d'une tumeur de plus 4 cm de diamètre [112].

Les autres métastases sont dans le foie, les poumons, les os et, moins fréquemment, dans le cerveau et la peau [115]. Les métastases distantes sont généralement diffuses sous formes de micronodules multiples. Le diagnostic est souvent orienté par une élévation importante de la CT de base (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml).

### 2.2.4 Le phéochromocytome :

Les symptômes cliniques sont classiques avec la triade associant céphalées, sueurs, palpitations dans un contexte d'hypertension à un stade pris en charge tardivement, mais, la plupart du temps, les tumeurs sont asymptomatiques, nécessitant un dépistage des catécholamines et méthanéphrines urinaires, plus que des catécholamines plasmatiques. Le dosage plasmatique de la chromogranine A s'avère être un outil diagnostique intéressant [113]. En cas de positivité de ces tests, une imagerie peut être réalisée : scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominaux en première intention, mais aussi scintigraphie au <sup>123</sup>I-méta-iodo-benzylguanidine (MIBG), à l'octréotide ou tomographie à émission de positons-scanner (PET-scan) avec différents marqueurs : <sup>11</sup>C-métahydroxy-éphédrine, <sup>11</sup>C-adrénaline, <sup>11</sup>C-di-hydroxy-phénylalanine, <sup>11</sup>C- dopamine [114].

### 2.2.5 L'hyperparathyroïdie :

Elle est souvent asymptomatique. Elle survient dans 10 % à 25 % des NEM-2A, notamment ceux ayant un codon 634 muté, habituellement après 30 ans. L'atteinte touche plusieurs glandes sous forme d'hyperplasie. L'élévation de la calcémie, déterminée par dosage annuel, doit conduire au dosage de la PTH 1-84. La localisation des lésions se fait surtout par un chirurgien rompu à cette chirurgie, mais peut aussi faire appel à d'autres techniques d'imagerie : échographie, <sup>99</sup>Tc-sesta-MIBI, scanner cervico-médiastinal [44].

### 2.2.6 Autres manifestations :

La notalgia se présente sous forme d'une lésion prurigineuse infiltrée et pigmentée de la partie supérieure du dos dans le dermatome de la thyroïde. Elle s'observe dans certaines familles de NEM-2A. Des épaissements des nerfs cornéens, une atteinte de type Hirschsprung sont décrits dans quelques rares cas [44].

## 3. Diagnostic Paraclinique :

### 3.1 La biologie :

#### 3.1.1 La Calcitonine :

Le dosage de la calcitonine est aujourd'hui de plus en plus souvent réalisé pour dépister un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans le cadre d'une pathologie nodulaire thyroïdienne.

La calcitonine (CT) est un marqueur biochimique très sensible mais sa spécificité n'est pas absolue. En effet, l'hypercalcitoninémie peut également être reliée à d'autres pathologies, comme l'insuffisance rénale, les tumeurs endocrines autres que le CMT et l'hyperplasie des cellules C.

a. Rappel physiologique: [116]

La CT est une hormone sécrétée essentiellement par les cellules C ou cellules para-folliculaires de la thyroïde. C'est une hormone peptidique de 32 acides aminés, d'un poids moléculaire de 3418 Daltons. Son rôle physiologique sur le métabolisme phosphocalcique est bien établi chez l'animal. Sur ces modèles, elle a une action hypocalcémisante et hypophosphatémisante. Elle inhibe le catabolisme osseux en agissant sur l'activité des ostéoclastes qui possèdent un nombre élevé de récepteurs de haute affinité pour la CT. Sa place dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique chez l'homme reste cependant incertaine. En effet, il n'a pas été observé d'altération du métabolisme phosphocalcique ni du remodelage osseux, en l'absence de CT (sujets thyroïdectomisés), ou en présence d'un taux élevé de CT (cancer médullaire de la thyroïde).

La présence de récepteurs de la CT a été mise en évidence sur de nombreuses cellules ou tissus normaux, tels que le cerveau, le poumon et les cellules lymphoïdes. Le rôle de la CT à leurs niveaux reste encore méconnu.

b. Biochimie :

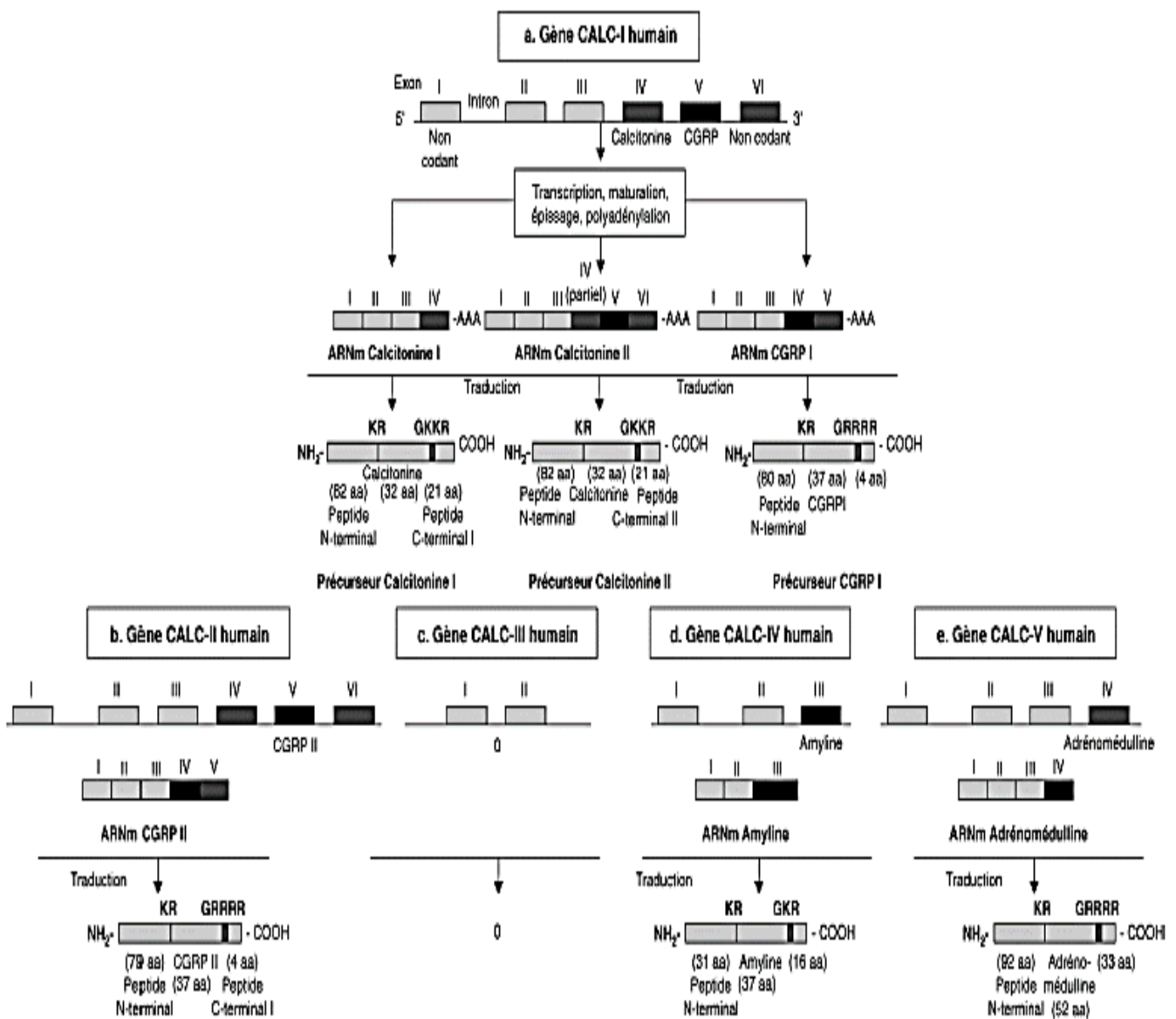
La CT mature est constituée de 32 acides aminés (aa). Sa masse moléculaire est 3 418 Da. Un pont disulfure relie les cystéines en position 1 et 7 et forme un anneau de sept acides aminés à la partie N-terminale. La séquence carboxyterminale est terminée par une proline amidée (figure 21).

**Séquence de la calcitonine  
mature humaine**

Cys - Gly - Asn - Leu - Ser - Thr - Cys - Met - Leu - Gly -  
Thr - Tyr - Thr - Gln - Asp - Phe - Asn - Lys - Phe - His -  
Thr - Phe - Pro - Gln - Thr - Ala - Ile - Gly - Val - Gly - Ala -  
Pro - NH<sub>2</sub>

Figure 21: Séquences peptidiques des calcitonines humaines [240]

Le gène CALC-I code la pré-procalcitonine (Pré-ProCT) (masse moléculaire : 15 466 Da), qui contient 141 acides aminés [121]. Initialement, sa maturation post-traductionnelle clive le précurseur en deux peptides: le peptide signal (25 aa), la procalcitonine (ProCT) (116 aa). La ProCT comporte un peptide terminal (PAS-57, 57 aa), la CT encore immature (33 aa) et un peptide carboxy-terminal (katalcalcine, PDN21 ou CCP 1 de 21 aa). L'utilisation d'un autre site d'épissage, situé à l'intérieur de l'exon 4, est susceptible de produire le



CCP 2 à la place du CCP 1 (figure 22).

Figure 22: Gènes humains de la famille de la calcitonine (CT). Cohen et al. [240]

Cancers médullaires de la thyroïde

### c. Localisation :

Chez l'homme, les plus fortes concentrations de CT sont observées dans les cellules C para-folliculaires de la thyroïde notamment dans la portion centrale de chaque lobe [122,123]. Des cellules C peuvent aussi être localisées dans des tissus adjacents comme les parathyroïdes ou le thymus. Cependant l'étude de 20 autres tissus différents montre des concentrations de CT supérieures à celles du sang dans l'intestin grêle, le thymus, la vessie, le poumon et le foie. Il faut rappeler que les concentrations plasmatiques de CT ne diminuent pas après thyroïdectomie.

L'origine de cette sécrétion persistante se trouve vraisemblablement dans les cellules neuroendocrines extrathyroïdiennes. Il faut ajouter que dans certaines situations pathologiques, comme le sepsis, toute cellule peut synthétiser de la ProCT incluant le tissu adipeux. [124,125]

### d. Le dosage de la calcitonine [116-119]

Les formes circulantes de la CT sont très hétérogènes. En dehors du monomère peptidique biologiquement actif, de nombreux précurseurs ont été identifiés à différents stades de maturation (pro-calcitonine (PCT), dimères ou agrégats de CT...).

Ces précurseurs posent un problème d'interférence dans le dosage.

Historique et développement des méthodes de dosage: Les premiers dosages radio-immunologiques (RIA) utilisaient des anticorps polyclonaux et présentaient des problèmes de spécificité car ils reconnaissaient aussi les précurseurs de la CT, comme la PCT. Le dosage immunoradiométrique (IRMA), mis au point en 1988 par Motté (ELSA-hCT, Cis-Bio) [120], était un progrès notable car il permettait une détection spécifique de la CT monomère intacte. Il a été ensuite amélioré par une autre trousse du même fabricant (IRMA hCT Schering Cis-Bio International) dont les anticorps et le support ont été modifiés pour accroître encore cette spécificité.

Actuellement, c'est cette trousse qui est préconisée par le groupe des tumeurs endocrines (GTE). D'autres fournisseurs ont repris cette technologie immunométrique

IMA (immunometric assay) et ont développé des trousse concurrentes qui utilisent des marqueurs luminescents. Ces dosages sont automatisés et ne nécessitent pas de prétraitement de l'échantillon à doser, simplifiant encore le dosage de cette hormone.

Le test de stimulation par la pentagastrine (PG), analogue synthétique de la gastrine, est utilisé pour détecter une pathologie des cellules C (hyperplasie préneoplasique des cellules C, carcinome médullaire de la thyroïde). Il est indiqué quand la valeur basale de la CT est anormale et servira d'argument en faveur du diagnostic de CMT si on observe une réponse positive. Il n'est pas toujours bien toléré et peut être accompagné d'effets indésirables à type de troubles digestifs, tachycardie ou bradycardie et hypotension. Il nécessite également un minutage très précis des prélèvements et n'est réalisé qu'en milieu spécialisé. Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT:

Le test de stimulation par la pentagastrine (PG) est le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection intraveineuse lente (sur trois minutes) de 0,5 µg/Kg d'un analogue synthétique de la gastrine (pentagastrine- Peptavlon®) avec prélèvements sanguins avant l'injection et un, trois, cinq et dix minutes après le début de l'injection. Il permet de confirmer le diagnostic de pathologie des cellules C (CMT ou HCC), il est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques.

Si la réponse de la CT à la PG est classiquement en faveur d'un CMT, elle peut s'observer dans d'autres situations pathologiques ou physiologiques (Tableau 8). Il faut noter que la tolérance à ce test est médiocre (malaises, flush, nausées).

Chez le sujet adulte sain, le pic de CT stimulé est inférieur à 30 pg/ml dans 96% des cas (dans 80 % inférieur à 10 pg/ml) et chez 100 % des sujets de moins de 20 ans [126,130] (Tableau 7). Un pic de CT stimulée compris entre 30-50 pg/ml est retrouvé

chez 4 % des témoins normaux adultes avec une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme.

Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml [100, 101,129]. Cependant, d'authentiques CMT (microcarcinomes) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que les CMT (goitres multinodulaires, adénomes colloïdes, cancers thyroïdiens différenciés, thyroïdites chroniques) peuvent s'accompagner d'une réponse à la PG, (en règle < 100 pg/ml) [78, 81, 127,128] témoignant d'une HCC réactionnelle (Tableau 7).

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère-le plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT : une CT basale supérieure ou égale à 30 pg/ml et une réponse de la CT sous PG supérieure ou égale à 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT avec une sensibilité de 90,5 %, et une spécificité de 80,6 % [127].

Tableau 7. [227]

*Interprétation du test à la pentagastrine (Pg)*

Valeur du pic de CT après Pg (pg/ml)	
< 10	Normal
< 30	96 % des témoins adultes sains
30-50	4 % des témoins adultes sains
50-100	Possible CMT
> 100	Autres pathologies thyroïdiennes Probable CMT

Seuils à partir desquels la Calcitonine est pathologique : Dans un travail du GTE, les taux de CT basale et après stimulation par la Pentagastrine, ont été déterminés chez 57 sujets âgés de 20 à 67 ans, indemnes de toute pathologie thyroïdienne. On retrouve les valeurs suivantes [81, 126, 130,131] :

Une CT basale inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des sujets indemnes de pathologies thyroïdiennes.

Une CT après stimulation par la pentagastrine plus variable :

- Le pic de CT est inférieur à 10 pg/ml chez 80 % des sujets normaux tous âges confondus et chez 100 % des sujets de moins de 20 ans indemnes de pathologies thyroïdiennes.
- Le pic est inférieur à 30 pg/ml chez 96 % des sujets normaux.
- Il existe chez 4 % des adultes normaux des valeurs frontières avec la pathologie, comprises entre 30 et 50 pg/ml. Les valeurs de CT inférieures à 10 pg/ml en base et inférieures à 30 pg/ml après test à la pentagastrine sont considérées comme normales. Mais, pour autant, toutes les valeurs supérieures à ces bornes signifient-elles qu'un CMT est présent ?

e. Causes d'hypercalcitoninémies en dehors d'un CMT:

Il existe d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (Tableau8) [137] :

Tumeurs malignes autres que le CMT: Cancers de la prostate, du sein et du poumon, tumeurs endocrines bronchiques et digestives. Les hypercalcitoninémies fonctionnelles: Hypercalcitoninémie des hypercalcémies, Hypergastrinémie, Pseudohypoparathyroïdie de type Ia, Insuffisance rénale sévère notamment, chez 25 % des patients dialysés [135,136].

Patients infectés.

Au cours des thyroïdites chroniques lymphocytaires et des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes ou malignes autre que le CMT : elle est liée dans ce cas à l'existence d'une HCC diffuse ou focale [128, 132, 133,134].

Ces différentes étiologies d'hyper-CT peuvent ainsi être à l'origine de faux-positifs du dépistage : il n'y a donc pas d'urgence à opérer un nodule ou un goitre sur la base d'une hyper-CT si elle est modérée, car elle sera souvent liée à une HCC, voire au plus à un microcarcinome. Une attitude attentiste avec surveillance de la cinétique



des taux de CT est indiquée, une réduction, voire une normalisation des taux de CT étant parfois observée spontanément.

En pratique, toute valeur de CT basale supérieure à 10 pg/ml doit être reconstrôlée : pour des valeurs limites supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment, l'absence de jeûne, pouvant artéfactuellement majorer les valeurs de CT. Il convient ensuite de s'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hyper-CT (inhibiteurs de la pompe à protons IPP) et d'éliminer les causes évidentes comme l'insuffisance rénale et la thyroïdite chronique de Hashimoto. Une hyper-CT basale confirmée doit ensuite conduire à la réalisation d'un test de stimulation par lapentagastrine (PG).

Tableau 8[227]

*étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde*

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP) Gastrite fundique atrophique, gastrinome Insuffisance rénale Patients dialysés : 25 % Non dialysés : 20 % Hypercalcémie ? <sup>a</sup> Tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules Carcinoïde bronchique et digestif Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goîtres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles
<sup>a</sup> Non validé avec les trousses de dosage de la CT monomère actuellement utilisées.	

f. Bénéfices et inconvénients du dosage de la calcitonine en routine:

Le dosage de la CT devant tout nodule thyroïdien est un sujet actuel de discussion. Son intérêt est le diagnostic précoce de CMT. Son inconvénient serait d'inciter à des interventions larges, agressives et injustifiées devant une hypercalcitoninémie, simple variante de la normale. Pour certains auteurs, la cytoponction d'un nodule thyroïdien pourrait suffire pour le dépistage du CMT. Cette question a été étudiée par Rieu et Pacini [93,107]. Dans ces deux séries, la cytoponction était prise en défaut trois fois sur quatre pour Rieu et six fois sur huit pour Pacini. Ces limites se comprennent aisément : trop petite taille des lésions, présence de plusieurs lésions nodulaires. Que nous apporte un dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne ?

Cette question a été évaluée par des études qui concernent maintenant de nombreux malades.

L'étude multicentrique rapportée par Niccoli et al. [81] en 1997 avait pour projet de répondre plus précisément à la question de l'intérêt du dosage de la CT dans la pathologie thyroïdienne et de ses limites ; 1167 patients thyroïdectomisés pour des indications variées (goitre multinodulaire, nodule unique, adénome toxique) ont bénéficié en préopératoire d'un dosage de CT qui sera confronté au résultat anatomopathologique. Trente-quatre patients (3 %) avaient des valeurs anormales de CT basale allant de 11 à 37 000 pg/ml. Parmi ces 34 patients, 14 avaient un CMT à l'examen anatomopathologique, soit la prévalence du CMT la plus élevée de la littérature. Cette série comporte deux faux négatifs du dosage de CT pour le dépistage du CMT (deux patients avec micro CMT  $\leq 1$  cm).

Au total, la prévalence du CMT chez les patients avec CT négative est de 0,17%. La prévalence du CMT chez les patients avec CT supérieure à 10 pg/ml est de 41 %. Chez les patients non CMT, le niveau de la CT était compris entre 11 et 35 pg/ml,

parmi eux neuf avaient une HCC et 11 aucune anomalie des cellules C. Dans la récente étude de Iacobone et al. [127], 7276 patients consécutifs avec pathologies thyroïdiennes ont bénéficié d'un dosage systématique de la CT. Soixante-six patients de l'étude avaient un taux élevé ( $> 10$  pg/ml) : 45 présentaient un CMT dont 26 au stade 1 ou micro CMT ( $\leq 1$  cm), 16 une HCC et cinq aucune pathologie des cellules C.

Une autre conclusion importante de ces travaux est la mise en évidence d'une corrélation entre le taux de CT basale et stimulée et le stade de la tumeur. Ainsi, aucun patient atteint de CMT aux stades 2 ( $> 2$  cm) à 4 ( $>4$  cm) n'avait une CT basale inférieure à 30 pg/ml ou une CT stimulée inférieure à 200 pg/ml. Cela est en accord avec l'étude antérieure de Cohen et al. [138,139], qui montrait de plus que des taux préopératoires de CT basale inférieurs à 50 pg/ml apparaissaient prédictifs de normalisation de la CT postopératoire. Ces travaux confirment qu'il n'y a pas d'urgence dans la prise en charge d'un patient qui présente une hypercalcitoninémie modérée et que le suivi évolutif est une option possible. En conclusion, l'ensemble de ces travaux permet de mieux préciser la spécificité et la sensibilité du dosage de CT en pathologie nodulaire thyroïdienne et argumenter la prise en charge.

Pour une valeur de CT basale supérieure à 30 pg/ml et supérieure à 200 pg/ml après stimulation, le dosage de la CT pour détecter un CMT a une spécificité de 100 % et une sensibilité de 61,3 %. Ces valeurs sont donc hautement prédictives de CMT et imposent une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire [138].

Un taux de CT basale entre 10 et 30 pg/ml et de CT stimulée entre 30 et 200 pg/ml est compatible avec un micro CMT mais aussi avec des situations physiologiques comme l'HCC. Il faut dans ce cas adopter une attitude attentiste et refaire le test à la pentagastrine à quelques mois de distance. Si les valeurs de CT s'accroissent, l'indication chirurgicale ne se discute plus [138].

### 3-1-2- antigène carcinoembryonnaire: ACE

Le cancer médullaire du corps thyroïde (CMT) est une pathologie relativement rare dont le diagnostic biologique peut être fait de façon spécifique par une élévation de la calcitonine (CT) de base ou sous Pentagastrine (PG). Ce cancer s'accompagne d'une élévation de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) dans plus de la moitié des cas.

L'ACE fait également partie du diagnostic de CMT [57, 62], son élévation doit systématiquement faire penser à la possibilité d'un CMT, conduire à une palpation thyroïdienne et cervicale attentive et au moindre doute un dosage de CT de base et/ou sous PG.

Sa détection est le plus souvent obtenue à l'aide d'un anticorps polyclonal dont la réactivité peut être croisée avec l'antigène non spécifique à réaction croisée (non specific cross-reacting antigen [NCA]) [140], c'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un anticorps monoclonal est recommandée par certains.

Ce marqueur ne peut être utilisé seul pour le diagnostic de CMT. Il est en effet positif dans certaines tumeurs vésiculaires thyroïdiennes à cellules oxyphiles, certains cancers papillaires à cellules hautes de même que dans de nombreuses tumeurs extrathyroïdiennes.

### 3.2 Examens morphologiques et dynamiques: [28]

#### 3-2-1- Échographie :

Peut retrouver un nodule solide hypoéchogène et a l'intérêt de rechercher des adénopathies cervicales suspectes.

Elle permet de guider la ponction cytologique mais n'apporte pas d'éléments spécifiques. De plus, le médiastin n'est pas visualisable par cette technique.

Le scanner du cou et du thorax recherche des nodules thyroïdiens et des adénopathies. Il permet d'apprécier une extension médiastinale et l'existence de

métastases pulmonaires éventuelles .L'IRM est plus performante pour les métastases cérébrales et vertébrales.

### 3-2-2- Scintigraphie :

Différentes scintigraphies ont été proposées en sachant que la scintigraphie au Technétium 99 ne montrera que des nodules thyroïdiens sans spécificité. On a pu utiliser la scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzyl- guanidine), à l'octréotide marqué à l'indium 111 ainsi que l'immunoscintigraphie. Mais ces examens sont soit peu sensibles soit peu spécifiques et finalement utilisés seulement pour la recherche de métastases en cas d'hypercalcitoninémie résiduelle après traitement chirurgical.

### 3-2-3- Autres examens :

- Les dosages étagés de calcitonine par cathétérisme veineux recherchent un gradient de calcitonine signant une métastase [28]. Ces dosages réalisés par ponction de la veine fémorale peuvent être gênés par la chirurgie antérieure. Ils sont utilisés pour rechercher une métastase avec un taux de calcitonine restant élevé après l'intervention alors que les examens morphologiques sont négatifs.

- La tomographie par émission de positons au FDG (Fluoro-2désoxy- glucose) ou PET SCAN est utile pour dépister les métastases infra cliniques mais reste peu sensible pour les petites lésions avec définition ne descendant pas au-dessous de 5 à 10 millimètres, son intérêt est donc limité dans les micrométastases pulmonaires et hépatiques [28].

### 3.3 Bilan complémentaire :

#### 3-3-1- Bilan à la recherche

##### ▼ NEM II :

La recherche d'une NEM 2 doit être réalisée avant l'intervention, même lorsqu'il s'agit d'une forme apparemment sporadique. Cette étape est d'abord clinique : recherche de dysmorphie marfanoïde avec névromes muqueux (lèvres, paupières) évoquant une NEM 2B (très rare), de symptomatologie évocatrice de phéochromocytome, d'antécédents de coliques néphrétiques à répétition suggérant une hyperparathyroïdie, recherche de notalgie. Même en l'absence de symptomatologie évocatrice, il est indispensable de pratiquer en préopératoire :

- Un dosage de la calcémie et de la parathormone (PTH) 1-84 si la calcémie est élevée.
- Un dosage des catécholamines et métanéphrines urinaires des 24 heures et/ou des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques à la recherche d'un phéochromocytome qu'il est vital de dépister et de traiter avant d'anesthésier le patient pour l'intervention thyroïdienne.

#### 3-3-2- Bilan d'extension :

Il doit être réalisé lorsque la CT de base dépasse 100 pg/ml dans un CMT établi [141]. Les métastases du CMT sont ubiquitaires, mais elles atteignent préférentiellement les chaînes ganglionnaires cervicales et médiastinales, visualisées par échographie cervicale (bon opérateur) et tomодensitométrie cervicomédiastinale. Pour les autres localisations métastatiques, un travail a comparé les performances de ces techniques, les 55 patients inclus ont tous eu : Une échographie, un scanner et un PET-scan cervical ; Un scanner et un PET-scan du médiastin et pulmonaire ;

Une échographie, un scanner, une IRM et un PET-scan du foie ; Une IRM, une scintigraphie et un PET-scan osseux.

Il apparaît que les examens les plus performants par site sont l'échographie pour la région cervicale, le scanner pour le médiastin et poumon, l'IRM pour le foie, puis l'IRM et la scintigraphie pour l'os. Le PET-scan ne semble pas performant dans l'évaluation des métastases [142].

Actuellement, les recommandations du GTE 2006 sont, en présence d'une CT de base élevée (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml), de réaliser une échographie cervicale, un scanner ou une IRM médiastino-pulmonaire, une échographie, un scanner ou une IRM hépatique, et une scintigraphie osseuse.

Les autres techniques (cathétérismes de localisation) sont à recommander au cas par cas en raison de l'absence de résultats démontrés dans la stratégie de prise en charge. L'intérêt du PET-scan est discuté par d'autres.

### 3-3-3- Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique :

Les métastases sont souvent de localisation multiple, avec atteinte hépatique préférentielle suivie par les poumons et l'os. Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE, et sur le plan clinique le plus souvent associées à des flushs et à la diarrhée motrice. Elles représentent la cause majeure de mortalité liée au CMT avec un abaissement de la survie à moins de 20 % à dix après leur diagnostic [145].

Le bilan d'extension à réaliser devant un CMT non guéri par une chirurgie initiale adéquate et complète a pour objectif de localiser le(s) site(s) résiduels de sécrétion de CT. Ces explorations font appel aux techniques d'imageries conventionnelles habituelles, auxquels s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [144,146]. Les techniques scintigraphiques comme la TEP fluoro-DOPA semblent prometteuses pour l'avenir, le TEP 18FDG n'ayant pas démontré de supériorité par rapport aux explorations morphologiques conventionnelles, notamment le TDM [143].

#### 4. Traitement du CMT :

##### 4.1. Traitements chirurgicaux de première intention:

Le traitement d'un CMT est avant tout chirurgical. Il est essentiel de s'adresser à une équipe entraînée. La qualité de la prise en charge initiale est un élément important du pronostic [145, 103]. L'intervention n'est programmée qu'après avoir éliminé un phéochromocytome associé, même dans les formes sporadiques.

La thyroïdectomie doit être totale étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes sporadiques [112,147]. Elle est associée à un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic [112,150]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [112,147,151]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [112, 149,150] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques [112, 149,150] et/ou unilatéraux. Si le rationnel du curage ganglionnaire du compartiment central récurrentiel est admis, aucun consensus n'est retrouvé sur la nécessité et l'extension du curage ganglionnaire latéro-cervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latéro- cervical associé.

Le curage ganglionnaire extensif (central et latérocervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de



rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales [112,149,151].

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une réintervention cervicale [112, 148,152].

En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

En cas de phéochromocytome associé dans le cadre des NEM 2, le traitement de ce dernier doit précéder la thyroïdectomie étant donné le risque vital pendant l'anesthésie si la tumeur surrénale est laissée en place. Une préparation des patients avant la chirurgie par alpha, puis bêta-bloquants et remplissage est nécessaire [147,154]. La bilatéralité des lésions étant fréquente, certains prônent la surrénalectomie bilatérale d'emblée, même si la lésion paraît localisée d'un seul côté, suivie du traitement substitutif [90,153] ; d'autres préfèrent traiter d'abord la surrénale malade, une deuxième intervention pouvant être programmée ultérieurement si la surveillance montre une récurrence controlatérale, d'autant plus que les possibilités d'intervention par cœliochirurgie [155] rendent plus aisée cette seconde attitude. Si le phéochromocytome n'est pas encore apparu, il n'y a pas lieu de proposer une surrénalectomie prophylactique car sa pénétrance est incomplète [103].

Pour l'hyperparathyroïdie, les avis sont partagés entre la parathyroïdectomie totale avec réimplantation d'un fragment d'une des glandes, notamment au niveau de l'avant-bras, et la parathyroïdectomie subtotale avec conservation in situ d'une portion bien vascularisée d'une d'entre elles [89, 90].

#### 4.2 Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle :

En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate). Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes. Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40–70 % [160].

S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements à discuter de façon pluridisciplinaire. En cas d'hyper-CT résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisable, l'évolutivité biologique des marqueurs (CT et ACE) doit être appréciée, leur stabilité faisant préconiser l'abstention thérapeutique.

#### 4.3 Autres traitements :

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces [157,158]. Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale. La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une

amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [157, 158, 159,161].

La radiothérapie cervico-médiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques classiques en oncologie, non spécifiques : chimioembolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation [156]), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

#### 4.4 Nouvelles approches thérapeutiques:

En cas de persistance de la maladie tumorale après chirurgie, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et d'efficacité souvent limitée. Des approches thérapeutiques sont actuellement en cours de développement chez les patients porteurs d'un carcinome médullaire de la thyroïde non guéri par la chirurgie. Mais les résultats des études réalisées chez l'homme doivent donc être interprétés avec précaution car peu de patients ont été inclus compte tenu de la rareté de la pathologie et aucun essai thérapeutique n'a pour l'instant été mené à son terme.

##### 4-4-1 - Immunothérapie :

###### a. Rappels physiologiques : les cellules dendritiques [162]

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans l'initiation des réponses immunitaires.

En présence d'une tumeur, les cellules dendritiques phagocytent les cellules tumorales et dégradent les antigènes exprimés par ces cellules en peptides. Les cellules dendritiques présentent ensuite les peptides antigéniques aux lymphocytes T. Ces derniers sont alors activés, ce qui permet le déclenchement de la réponse immunitaire.

### b. Principes de l'immunothérapie :

La stimulation de la réponse immunitaire physiologique contre les antigènes tumoraux pourrait permettre une régression de la masse tumorale. En effet, le système immunitaire a les moyens de lutter contre les cellules tumorales. Cependant, en pratique, le système immunitaire semble dépassé.

En thérapeutique, la stimulation de la réponse immunitaire physiologique peut se faire, soit en transférant des cellules dendritiques matures capables de lutter contre un antigène spécifique (calcitonine ou ACE), soit en transférant des molécules immunostimulantes [162].

### c. Vaccination par les cellules dendritiques matures :

Les deux principales études utilisant la vaccination par les cellules dendritiques matures portaient chacune sur une dizaine de patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique suivi en moyenne pendant 13 à 17 mois [177,181].

La vaccination par les cellules dendritiques pourrait avoir un intérêt chez certains patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde non guéri par la chirurgie. Il semble cependant, exister chez certains patients un échappement thérapeutique après quelques mois. Un protocole international de phase 1, étudiant l'injection intratumorale de cellules dendritiques dans des métastases hépatiques de tumeurs endocrines et en particulier de carcinome médullaire de la thyroïde est actuellement en cours.

### d. Transfert de molécules immunostimulantes :

Le transfert de molécules immunostimulantes dans les tissus tumoraux pourrait induire une réponse immune. Deux cytokines semblent particulièrement intéressantes : l'interleukine 2 et l'interleukine 12. À ce jour, les études publiées ont été réalisées dans des modèles murins.

L'interleukine 2 (IL2) :L'intérêt de l'administration systémique de l'IL2 semble limité en pratique clinique courante en raison de ses effets secondaires sévères [178]. L'utilisation de vecteurs adénoviraux exprimant le gène de l'IL2 semble plus prometteuse [186, 189,190].

En effet, l'IL2 est alors libérée directement en intratumoral, ce qui permet d'améliorer l'efficacité antinéoplasique en réduisant les effets secondaires systémiques. L'effet antitumoral semble dépendre du volume tumoral avec une efficacité moindre lorsque le volume de la tumeur est plus important [186,190]. La tolérance de ce traitement semble bonne dans des modèles murins [190].

L'interleukine 12 (IL12) :

L'IL12, comme l'IL2, ne peut être administrée par voie systémique en raison d'une toxicité trop importante. La tolérance de ce traitement semble bonne dans des modèles animaux [183].

#### 4-4-2- Radio-immunothérapie :

Le carcinome médullaire de la thyroïde se caractérise par une expression membranaire intense de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). La radio-immunothérapie utilise des anticorps dirigés spécifiquement contre l'ACE, marqués avec un isotope radioactif.

À noter que l'augmentation de la concentration de l'ACE plasmatique n'est pas un prérequis indispensable à ce type de traitement.

L'intérêt de ce traitement sur la survie des patients n'a cependant été prouvé que pour les carcinomes médullaires de la thyroïde évolutifs, ayant un temps de doublement de la calcitonine inférieur à deux ans [164]. La toxicité de ce traitement était surtout médullaire et hépatique (Tableau 9).

Un traitement associant une dose myélosuppressive d'anticorps anti-ACE marqués associée à une greffe autologue de moelle hématopoïétique a également été proposé [168].

Certaines équipes se sont intéressées à l'association chimiothérapie (dacarbazine ou placicel) et radio-immunothérapie.

Les études publiées à ce jour ont porté sur des séries de souris athymiques porteuses de xénogreffes de carcinome médullaire de la thyroïde [172,179,180].

La croissance tumorale était significativement diminuée chez les souris traitées par l'association chimiothérapie et radio-immunothérapie par rapport à celles traitées par un seul de ces traitements [172,179,180]. La toxicité était surtout hématologique avec leucopénie et thrombopénie spontanément résolutive [172,179,180].

L'association chimiothérapie et radio-immunothérapie pourrait donc avoir un effet synergique antitumoral dans le cancer médullaire de la thyroïde.

Tableau 9 : Résultats des principaux essais réalisés chez des patients porteurs d'un carcinome médullaire de la thyroïde. [177,181] [164,169,170,171]

[228]

	Vaccination par les cellules dendritiques matures	Radio-immunothérapie
Nombre de patients	7 à 10	9 à 30
Pourcentage de patients avec diminution du volume tumoral	14 à 40	7 à 29
Pourcentage de patients avec stabilisation du volume tumoral	30 à 57	35 à 73
Pourcentage de patients avec diminution de la calcitonine et/ou de l'ACE	43 à 70	23 à 47
Effets secondaires	Mineurs : érythème, douleur, induration localisés au point d'injection, fièvre spontanément résolutive dans les jours suivant la vaccination	Neutropénie et thrombopénie de grade I à IV chez 90 à 100 % des patients. Thrombopénie ou neutropénie sévère (stade IV) chez 20 % des patients. Hépatite toxique de grade I à II chez 0 à 62 % des patients
Durée moyenne du suivi	13 à 17 mois	12 à 121 mois

#### 4.4.3 Thérapeutiques ayant pour cible le gène RET ou sa protéine :

Thérapie ciblée par la génétique Le gène RET (Rearranged during Transfection) est un proto-oncogène localisé sur le bras long du chromosome 10 en région 11,2. La protéine codée par le gène RET est un récepteur transmembranaire de type tyrosine-kinase.

En thérapeutique, l'inhibition de l'activité oncogénique du gène RET peut se faire à plusieurs niveaux. On peut tout d'abord utiliser des mutants dominants négatifs du gène RET qui seront responsables d'une protéine RET sans activité oncogénique. On peut ensuite utiliser des enzymes détruisant l'ARNm produit par le gène RET muté. On peut également utiliser des inhibiteurs de la tyrosine-kinase de la protéine RET ou enfin, inhiber les voies de signalisation en aval de la tyrosine-kinase.

##### a. Utilisation d'un mutant dominant négatif du gène RET:

Des vecteurs adénoviraux exprimant des mutants dominants négatifs du gène RET ont été utilisés dans plusieurs études [165, 166]. Les protéines RET générées par ces mutants dominants négatifs ont des mécanismes de glycosylation altérés entraînant un défaut de transport de la protéine du réticulum endoplasmique à la membrane cellulaire. Par ailleurs, ces mutants dominants négatifs se dimérisent avec les protéines RET endogènes dans le réticulum endoplasmique empêchant ainsi leur transfert à la membrane cellulaire. La présence de mutants dominants négatifs du gène RET est donc responsable d'une diminution de la quantité de protéines RET à la surface cellulaire et par conséquent d'une diminution de la capacité oncogénique des protéines RET.

L'inconvénient principal de ce traitement est cependant l'absence d'effet bystander. L'inhibition de la croissance tumorale n'est en effet retrouvée que dans les cellules infectées par le vecteur adénoviral exprimant le mutant dominant négatif et non dans les cellules voisines non infectées ce qui limite son efficacité.

### b. Utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine-kinase :

Un inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase de la protéine RET pourrait être utile dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde en inhibant l'activité oncogénique induite par la protéine RET. Aucun inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase du RET n'est cependant disponible à ce jour. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase pourraient par ailleurs potentialiser l'efficacité de la chimiothérapie [182]. Une étude internationale de phase ½ associant l'imatinib et une chimiothérapie par dacarbazine et capécitabine est actuellement en cours.

L'association de plusieurs inhibiteurs de tyrosine-kinase pourrait également avoir un intérêt.

L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine-kinase seuls ou en association pourrait donc être intéressante dans les cancers médullaires de la thyroïde. Deux protocoles multicentriques internationaux de phase 2 sont actuellement en cours afin d'évaluer de façon plus précise l'intérêt de ces traitements en monothérapie.

### c. Autres alternatives pour inhiber l'activité oncogénique du RET :

L'utilisation de ribozymes dirigés contre l'ARNm du RET muté a été proposée. Les ribozymes sont des molécules d'ARN possédant une activité catalytique. Une équipe a construit un ribozyme capable de cliver l'ARNm du gène RET muté sur le codon 634 [175]. Ce ribozyme n'a en revanche, pas d'effet sur l'ARNm non muté du gène RET. La transfection d'un ribozyme dans des lignées cellulaires exprimant de façon stable le gène RET permet une inhibition de la croissance cellulaire d'environ 80 % [175].

Des molécules agissant sur les voies de signalisation induites par le gène RET ont également été proposées [167,185]. Ces agents permettaient une inhibition de la prolifération cellulaire de lignées de carcinome médullaire porteuses d'un gène RET muté de 50 à 75 % ainsi qu'une augmentation de l'apoptose cellulaire [167, 173,185].



Des thérapeutiques permettant d'inhiber l'activité oncogénique de la protéine RET pourraient donc permettre de ralentir ou de stabiliser l'évolution des cancers médullaires de la thyroïde.

#### 4-4-4- Utilisation d'un gène suicide :

Cette approche repose sur le transfert dans des cellules tumorales d'un gène permettant la transformation d'un médicament non actif en médicament toxique. Le système de gène suicide le plus souvent employé repose sur l'association de l'herpès-simplex virus type 1 thymidine-kinase (HSV-TK) et du ganciclovir. Le ganciclovir est une prodrogue non toxique pour les cellules.

L'HSV-TK est cependant, capable de transformer le ganciclovir en ganciclovirmonophosphate.

Physiologiquement, les kinases intracellulaires peuvent transformer le ganciclovir monophosphate en ganciclovir triphosphate, toxique pour la cellule. Un promoteur spécifique des cellules C de la thyroïde peut être associé à l'HSV-TK, permettant une expression sélective de l'HSV-TK dans les cellules

Dans des études in vitro portant sur des lignées cellulaires de carcinome de la thyroïde, ce traitement a permis la mort de 75 % des cellules [174]. L'intérêt de ce traitement semble cependant moindre en cas de tumeurs préexistantes probablement en raison de l'absence d'effet bystander [187,188]. L'efficacité du traitement semble alors dépendre de la taille de la tumeur préexistante [187].

L'association d'un gène suicide avec une immunothérapie semble pouvoir potentialiser l'efficacité de chacun des traitements utilisés isolément. Ainsi, l'association d'un gène suicide et d'un vecteur adénoviral exprimant l'IL2 permet, sur des tumeurs préexistantes de modèles murins, une diminution significative de la taille tumorale, voire même une disparition de 63 % des tumeurs [188]. La combinaison de

ces deux thérapeutiques semble supérieure à chacune des thérapeutiques utilisées seules.

#### 4-4-5- Traitement par des inhibiteurs des cyclo-oxygénases 1 et 2(COX-1 et 2) :

L'utilisation d'inhibiteurs des cyclo-oxygénases de type 1 et 2, tels que l'indométacine, pourrait permettre d'inhiber la croissance tumorale et de diminuer la sécrétion de calcitonine des lignées de carcinome médullaire de la thyroïde [176].

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 pourraient également sensibiliser les cellules des carcinomes médullaires de la thyroïde aux agents chimiothérapeutiques. Des lignées cellulaires de carcinome médullaire de la thyroïde ont ainsi été traitées par l'association doxorubicine et inhibiteur de

COX-2 [184]. Une inhibition de la prolifération cellulaire et une diminution de la viabilité cellulaire ont été observées dans les lignées cellulaires traitées avec ces deux agents alors que chacun de ces traitements pris isolément n'avait pas eu d'efficacité.

À noter cependant, que les inhibiteurs de COX-2 pourraient augmenter au long cours le risque cardiovasculaire. Parallèlement, la doxorubicine a une toxicité cardiaque. Des études in vivo de tolérance de l'association de ces deux agents sur des modèles animaux sont donc indispensables avant l'instauration d'études cliniques chez l'homme.

#### 4-4-6- Traitement par l'iode radioactif après transfert du gène symporteur de l'iode :

Le symporteur de l'iode, physiologiquement absent dans les cellules C, est une glycoprotéine transmembranaire responsable du transport actif de l'iode du milieu extracellulaire vers les cellules folliculaires thyroïdiennes. Une équipe a transfecté un vecteur contenant le gène exprimant le symporteur de l'iode dans des lignées cellulaires de carcinome médullaire de la thyroïde [163] entraînant, après irradiation,

la mort de 84 % des cellules transfectées. Ces résultats sont cependant très préliminaires et devront être confirmés dans des études in vivo.

#### 5. Surveillance du CMT :

En post-opératoire, la vérification du taux de CT de base est effectuée 8 jours après la thyroïdectomie, un dosage d'ACE (s'il était pathologique en préopératoire) et un test à la pentagastrine 6 semaines après. La guérison est définie par un pic de CT inférieur à 10 pg/ml sous pentagastrine. Par la suite, la CT de base doit être évaluée tous les ans au minimum, voire plus en cas d'évolutivité de la tumeur ou de suivi post-thérapeutique. Si le test PG postopératoire est normal, un dosage annuel de la CT de base suffit avec un test PG de principe à 5 ans, qui est même discuté si la CT reste indosable [141]. Dans les formes familiales apparemment isolées, la recherche d'un phéochromocytome et d'une hyperparathyroïdie doit être répétée par des dosages annuels de métanéphrines et de calcémie, même si la mutation trouvée n'est pas celle habituellement rencontrée dans les NEM : ces affections peuvent se manifester des années après la thyroïdectomie et un CMTF peut se trouver classé ultérieurement parmi les NEM.

En cas de persistance ou de récurrence de la maladie (un taux de CT basal ou stimulé anormal), il est alors nécessaire de palper attentivement le cou et le foie.

Un dosage de thyroglobuline (TG) peut être justifié par une forme mixte (cancer papillaire/vésiculaire associé à un cancer médullaire).

Si le premier geste chirurgical a été inadéquat (thyroïdectomie non totale, absence de curage), la localisation est probablement cervicale et il se pose alors la question d'une réintervention après avoir éliminé des métastases à distance patentées. Il s'agit toutefois d'une chirurgie délicate obtenant des résultats médiocres [80,89].

Si la chirurgie de première intention a été correcte, la recherche des localisations du cancer dépend du taux basal de CT. S'il est peu élevé (< 50 ou 100 pg/ml), les

lésions sont habituellement dans la région cervicale. Il faut alors se contenter d'une surveillance bi-annuelle de la CT [141]. Si la CT est franchement augmentée, ou augmente rapidement ainsi que l'ACE, un bilan doit être entrepris (voir « Bilan d'extension »). Dans ces cas, les traitements non chirurgicaux (radiothérapie externe palliative, chimiothérapie) doivent être discutés au cas par cas dans le cadre des réunions de concertations multidisciplinaires.

#### 6. Pronostic du CMT :

Le pronostic global des CMT est globalement favorable, la chirurgie thyroïdienne reste le traitement de référence. Les chiffres publiés par les études plus récentes sont meilleurs et cela tient en grande partie au dépistage systématique, en particulier des formes familiales, avec thyroïdectomie précoce.

En 1998, une étude portant sur 899 patients, atteints de formes familiales et sporadiques, faisait état d'une survie globale ajustée de 85,7 % à 5 ans, de 78,4% à 10 ans et de 70,1 % à 15 ans [145]. Des chiffres voisins ont été donnés par Kebebew et al. [103] : 86,5 % de survie à 10 ans. En analyse univariée, les éléments prédisant un bon pronostic sont l'âge jeune, le sexe féminin, le stade de classification TNM (taille du cancer inférieure à 10 mm, absence d'envahissement ganglionnaire ou systémique) (tableau 10) [103, 145], des taux bas d'ACE en pré- opératoire et le fait que le CMT a été dépisté avant l'intervention par un dosage de CT [145].

Tableau 10. [229]

**Classification TNM des cancers de la thyroïde (OMS 2002)**

<b>T</b>	pT1	Tumeur < 2 cm
	pT2	Tumeur 2–4 cm
	pT3	Tumeur > 4 cm ou invasion extrathyroïdienne minime (muscle, tissu adipeux périthyroïdien)
	pT4	pT4a : invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé pT4b : invasion du fascia prévertébral, des carotides, des vaisseaux du médiastin
<b>N</b>	pN1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions prétrachéaux paratrachéaux, préaryngés)
	pN1b	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et /ou médiastin)
<b>M</b>	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance
<b>R</b>	Rx	Résidu tumoral inconnu
	R0	Pas de résidu tumoral
	R1	Résidu tumoral microscopique
	R2	Résidu tumoral macroscopique

En analyse multi variée, seuls l'âge et le stade [103] ou le stade seul [145] demeurent des facteurs prédictifs indépendants. Le taux pré- opératoire de CT est corrélé à la taille de la tumeur et est également un facteur de bon pronostic s'il est faible (< 50 pg/ml), mais des taux élevés ne prédisent pas forcément l'absence de normalisation postopératoire [113]. Après l'intervention, la normalisation de la CT basale et stimulée prédit un pronostic excellent (97,7 % de survie à 10 ans). Chez les sujets non guéris biologiquement (57 % de la population), la survie était encore de 80,2 % à 5 ans et de 70,3 % à 10 ans [103].

Il faut rappeler que de nombreux autres facteurs ont été indiqués, notamment l'élévation des taux de l'ACE, le rapport procalcitonine/CT élevé, un temps de doublement des taux de CT inférieur à 6 mois notamment, ou d'autres facteurs de mauvais pronostic (Tableau 11).

Tableau 11. [230]

Principaux facteurs pronostiques rapportés par la littérature en dehors des mutations RET.

Facteurs	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Sexe	Femme	Homme
Âge lors de la chirurgie	Jeune	Âgé
CT plasmatique basale	Basse	Élevée
Temps de doublement de la CT plasmatique	Lent	Rapide
ACE plasmatique	Bas	Élevé
Résection chirurgicale	Complète	Incomplète
Stade TNM	Bas	Élevé
Immunoréactivité de la CT	Élevée	Basse
Coloration amyloïde	Positive	Négative

CT : calcitonine ; ACE : antigène carcinoembryonnaire.

**PARTIE**

**PRATIQUE**

## I-Introduction

Le cancer médullaire de la thyroïde se développe aux dépens des cellules C ou cellules para folliculaires de la thyroïde qui secrètent la calcitonine. Il représente 3 à 8 % des cancers thyroïdiens. Son incidence est en augmentation en raison de l'affinement des critères diagnostiques. Il peut survenir sous deux formes, l'une sporadique, l'autre familiale. L'objectif de ce travail est de faire le point sur notre expérience dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde.

## II- Matériels ET Méthodes

Notre travail a consisté en une étude rétrospective sur des patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde, hospitalisés au sein du service d'ORL de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période s'étalant de 2011 à 2016.

La sélection des patients étudiés s'est faite par une recherche sur le registre informatisé disponible au sein du service d'ORL avec comme mots de recherche « cancer médullaire de la thyroïde », permettant ainsi l'accès rapide aux dossiers au niveau des archives.

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- Ø Patients hospitalisés durant la période de 2011 à 2016.
- Ø Patients âgés de plus de 18 ans.
- Ø Patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde confirmé à l'étude anatomopathologique.

Les critères d'exclusions sont :

- Ø Patients âgés de moins de 18 ans.
- Ø Patients présentant d'autres formes histologiques de cancer médullaire de la thyroïde.



Ø Patients dont les dossiers ne présentaient pas les informations requises pour notre étude (données cliniques, anatomo-pathologiques).

Ainsi, nous avons retenu 13 dossiers parmi 16 qui répondaient aux critères sus cités.

Pour chaque dossier nous avons recueillis les informations suivantes reportées sur une fiche d'exploitation :

Identité du patient : âge, sexe, origine, ville et profession ;

Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, antécédents familiaux

Circonstances de découverte et bilan préopératoire :

- Ø Données cliniques
- Ø Données échographiques
- Ø Données scintigraphiques
- Ø Bilan biologique (TSH, calcitonine basale)
- Ø Résultats de la cytoponction thyroïdienne.
- Ø Résultats anatomopathologiques

Bilan d'extension comprenant :

- Ø Une radiographie du thorax de face
- Ø Echographie cervicale et abdominale
- Ø Scintigraphie corps entier à dose diagnostique (ou balayage corporel total)
- Ø TDM cervico-thoracique
- Ø Dosage de la calcitonine et ACE

Traitement :

- Ø Chirurgical initial et curage ganglionnaire
- Ø Totalisation chirurgicale et isotopique
- Ø Radio-chimiothérapie

# Le recueil des informations = fiche d'exploitation standardisée anonyme

**La fiche d'exploitation**

**IDENTITE**  
 Nom Prénom : .....  
 Sexe : .....  
 Age : .....  
 Origine : .....

**ANTECEDENTS**  
 Médicaux :  
 Hypertension artérielle : .....  
 Diabète : .....  
 Maladies auto-immunes : .....  
 Maladies infectieuses : .....  
 Maladies chroniques : .....  
 Traitements : .....

**HISTOIRE ACTUELLE**  
 Début : .....  
 Évolution : .....

**EXAMEN CLINIQUE**  
 Signes fonctionnels : .....  
 Signes locaux : .....

**BIOPSYE**  
 Site : .....  
 Résultats : .....

**COMPLÉMENTS**  
 Examens : .....

**BILAN HORMONAL**  
 TSH : .....  
 FT4 : .....  
 FT3 : .....

**TRAITEMENT**  
 Médicaments : .....

**Médecine complémentaire**  
 Acupuncture : .....  
 Phytothérapie : .....

à Les données saisies à l'aide du logiciel *Excel/ Microsoft Office*

### III- Résultats et analyse

Sur une période de 6 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2016, nous avons retenus et exploités 13 dossiers, concordants avec les critères d'inclusion, et ont donc été évalués en utilisant la fiche d'exploitation.

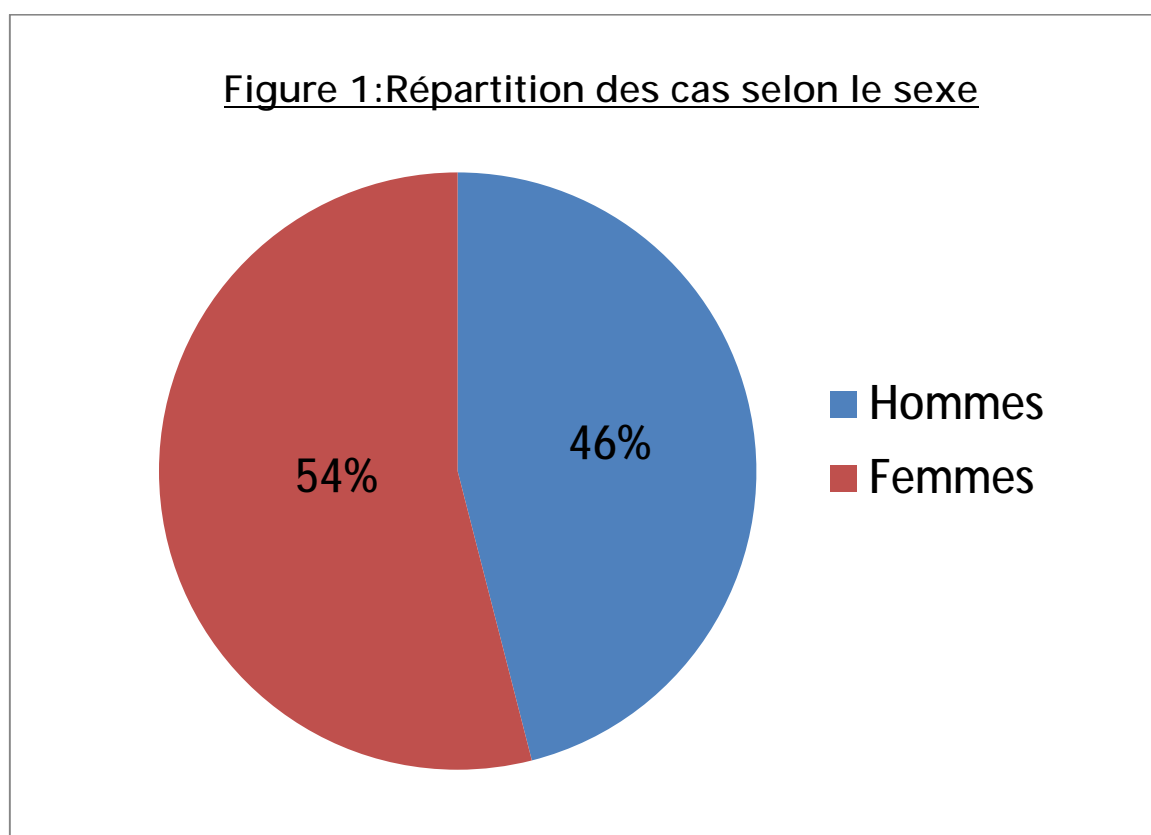
#### A- Les données épidémiologiques:

##### 1- Répartition des cas selon le sexe :

Ø Une légère prédominance féminine, soit un sex-ratio F/H de 1.17 (Tableau I et Figure 1).

Tableau 1 :Le nombre des cas selon le sexe

Sexe	Masculin	Féminin
Nombre des cas	6	7
Pourcentage(en%)	46%	54%



## 2-Répartition des cas selon l'âge

Ø Un âge moyen de 50.7 ans, avec un pic entre 43-53ans.

Tableau 2 : Nombre des cas selon l'âge

Age	23- 33	33-43	43-53	53-70	>70
Nombre des cas	0	2	7	4	0

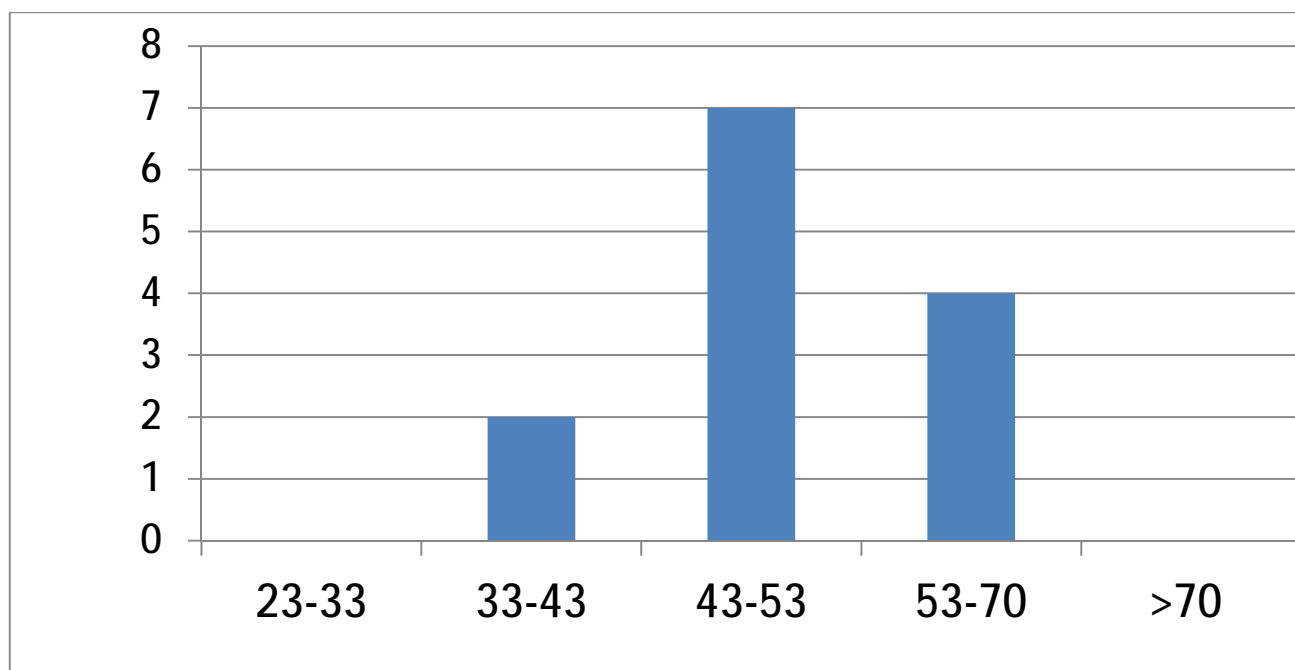


Figure 2: Répartition des cas selon l'âge

## B- les Données cliniques

### 1- Antécédents

- Ø 1 cas opère il ya 3mois pour trachéotomie palliative.
- Ø 4 cas d'antécédents familiaux de goitre nodulaire, soit 30%.
- Ø Par contre, aucun antécédent personnel de d'irradiation n'a été retrouvé.

### 2- Clinique:

- Ø Le nodule thyroïdien était la présentation clinique initiale dominante (85%) (tuméfaction cervicale antérieure localisée ou diffuse) unique ou multiple.

Ceux-ci étaient accompagnés de signes associés (tableau 3)

Signes cliniques associés au nodule thyroïdien	Nombre	Pourcentage
Signes cliniques d'hyperthyroïdie	4	31%
Les douleurs osseuses	2	15%
La tachycardie	1	8%
Les Signes de compression à type de dyspnée et dysphagie	5	38%
Tuméfaction sous -hyoïdienne	1	8%

C- Les Données paraclinique-:1- Echographie cervicale :À l'échographie cervicale:

Ø La majorité des nodules étaient hypoéchogènes (82%) avec présence d'adénopathie dans 23% des cas.

Le nombre des nodules thyroïdiens (tableau 4)

	Nombre des cas	Pourcentage
Nodule unique	7	54%
2 à 3 nodules	2	15%
4 nodules à plus	4	31%

Le siège (tableau 5)

Siège	Pourcentage
Lobe droit	50%
Lobe gauche	26%
Isthmique	8%
Bilatérale	10%
Sous-hyoïdien	6%

Ø La taille (tableau 6)

Taille	Pourcentage
Inférieure à 2cm	64%
Entre 2 et 3 cm	21%
Supérieure à 3cm	15%

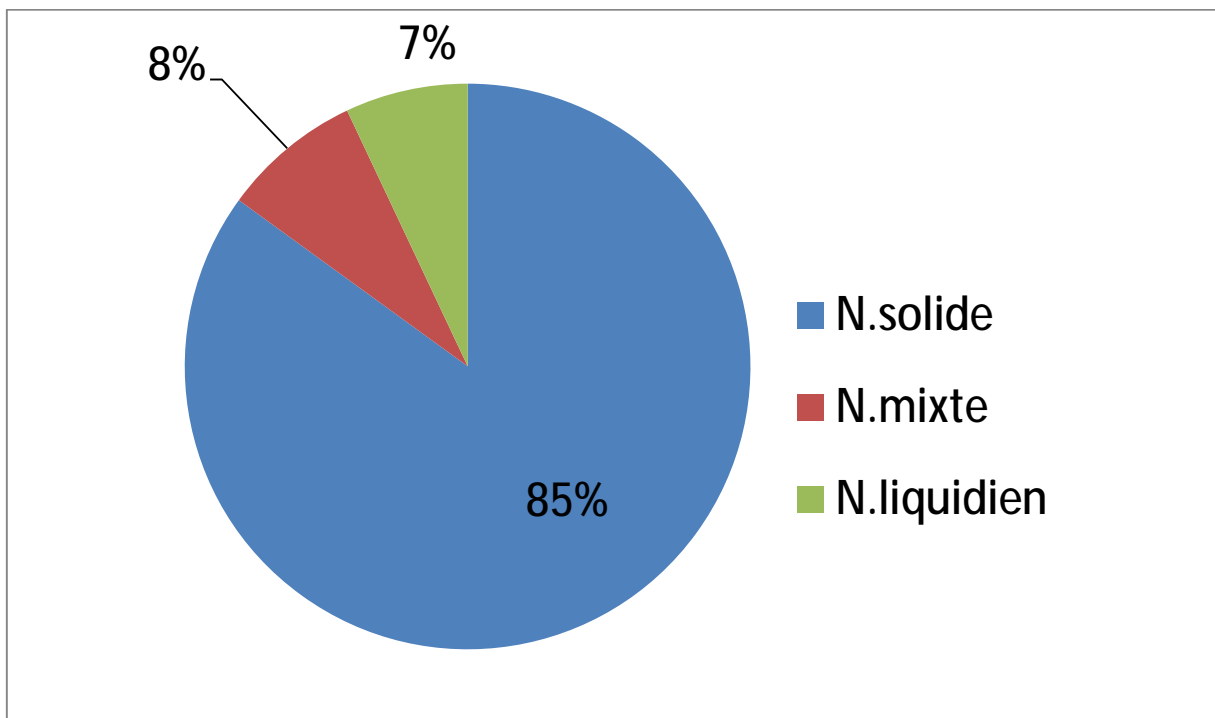


Figure 3: Echostucture des nodules

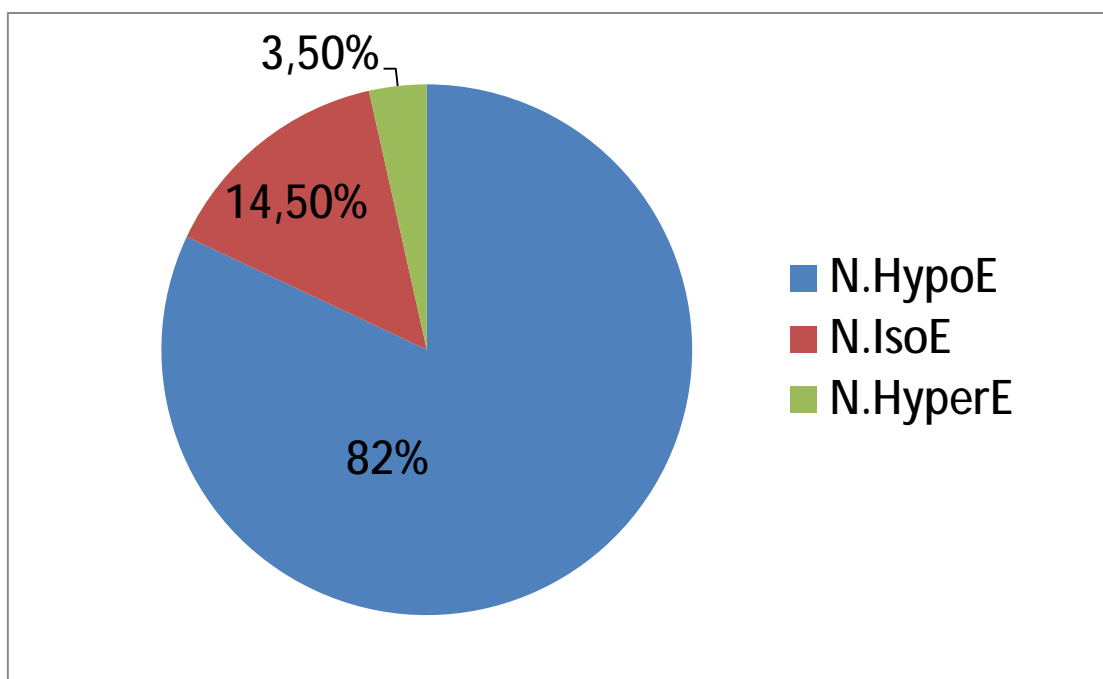
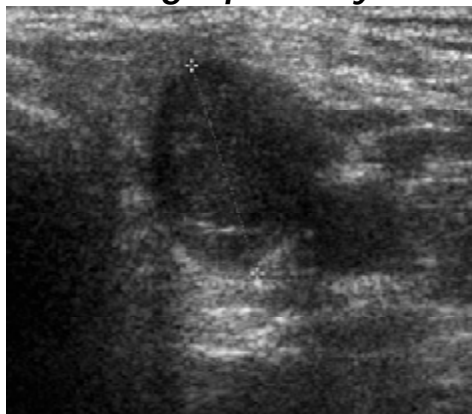


Figure 4: Echogénicité des nodules

## Echographie thyroïdienne



Une échographie montrant un gros nodule hypoéchogène du lobe gauche

Tableau 7-a

Répartition des cas selon les données de l'échographie thyroïdienne	Pourcentage
<b>Nodule :</b> - Unique - Multiples	54% 46%
<b>Siège :</b> - Droit - Gauche - Autre	50% 26% 24%
<b>Taille de plus gros nodule :</b> < 2cm 2-3 cm >3 cm	64% 21% 15%
<b>Echogénicité :</b> - Hypoéchogène - Hyperéchogène - Isoéchogène	82% 14,5% 3,5%
-Calcifications	15%
-Adénopathies	23%
-Echogénicité dans 8% cas .	



Tableau 7-b

Répartition des résultats échographiques  
selon le système TIRADS.

Score	Nombre de cas	Pourcentage
0	0	0%
1	0	0%
2	2	15%
3	3	23%
4 :		
4A	5	39%
4B	2	15%
4C	1	8%
5	0	0%

**- Radiographie cervico-thoracique**

Réalisée chez tous les malades : Déviation de la trachée chez un 5 patients



*Radiographie thoracique montrant une volumineuse tuméfaction cervicale responsable d'une compression de la trachée avec déviation à droite*

**Scanner cervico-thoracique**

Réalisée chez 3 patients :  
un goître plongeant dans un 2 cas.

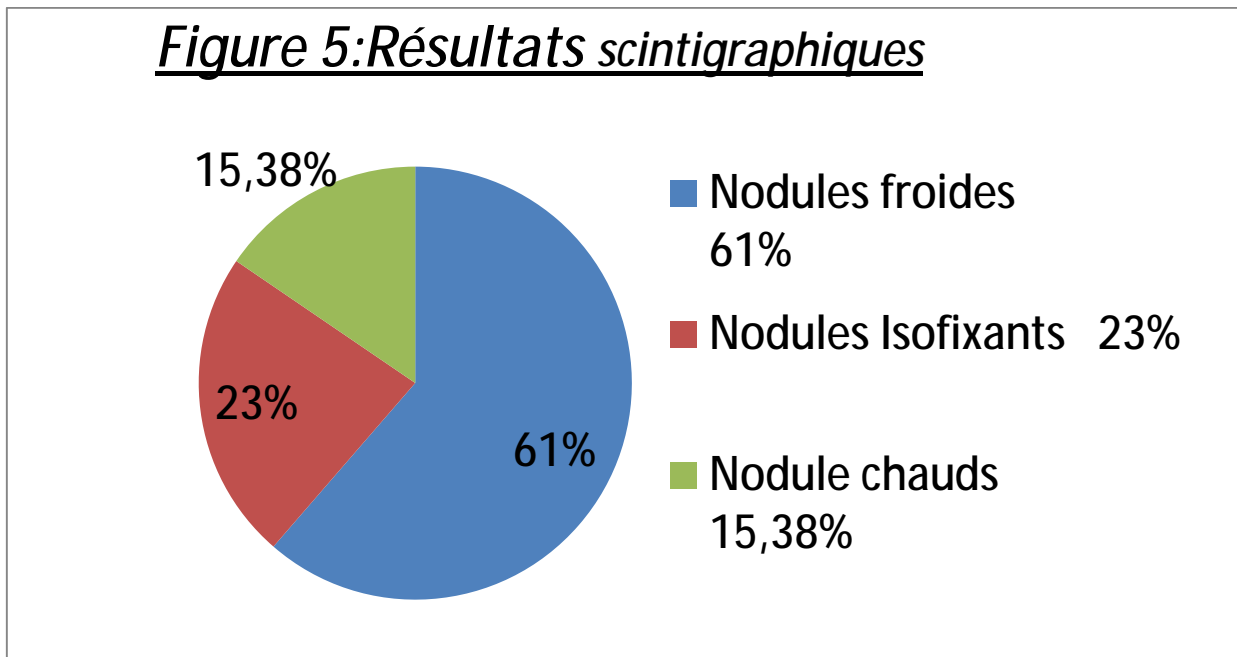


*Coupe transversale du cou passant par la thyroïde qui montre un goître plongeant et compressif*

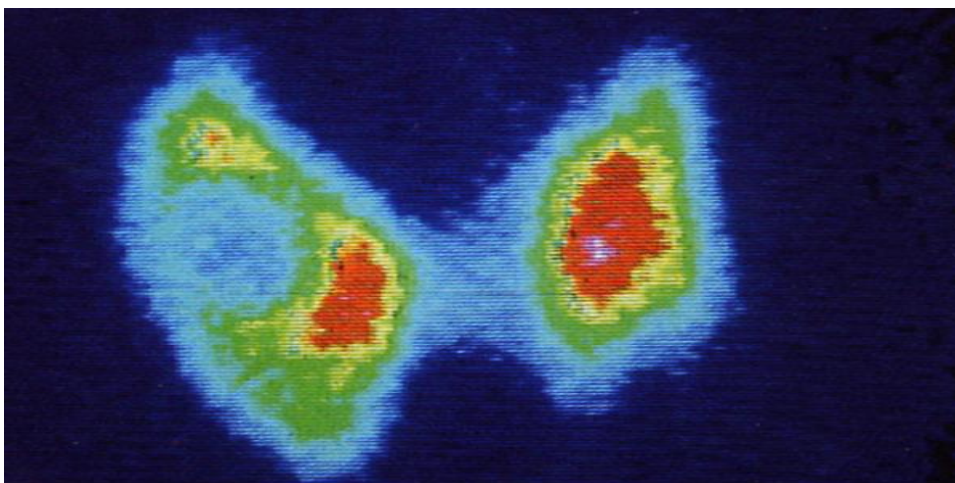
## 2- Scintigraphie au Technétium 99m :

Elle a été réalisée chez 13 patients et a montré une hypertrophie du parenchyme thyroïdien dans 6 cas (soit 46,15%).

En ce qui concerne l'expression scintigraphique des nodules thyroïdiens (figure n°5) :



### **Scintigraphie montrant un nodule froid du lobe gauche**



3- Bilan biologique thyroïdien :

Ce bilan n'a été demandé que pour 9 patients soit systématiquement ou pour exploration d'une hyperthyroïdie clinique (thermophobie, sueur, palpitations). Il a montré les résultats suivants :

(tableau 8-a)

§ Bilan biologique	§ Résultat/pourcentage
§ Euthyroïdie	§ 75%
§ Hyperthyroïdie	§ 15%
§ Hypothyroïdie	§ 10%

§ La calcitonine préopératoire a été réalisée dans 05cas

Ø S'est révélée très élevée dans trois cas.

4- Cytoponction thyroïdienne

Cet examen n'a malheureusement pas pu être effectué dans notre série.

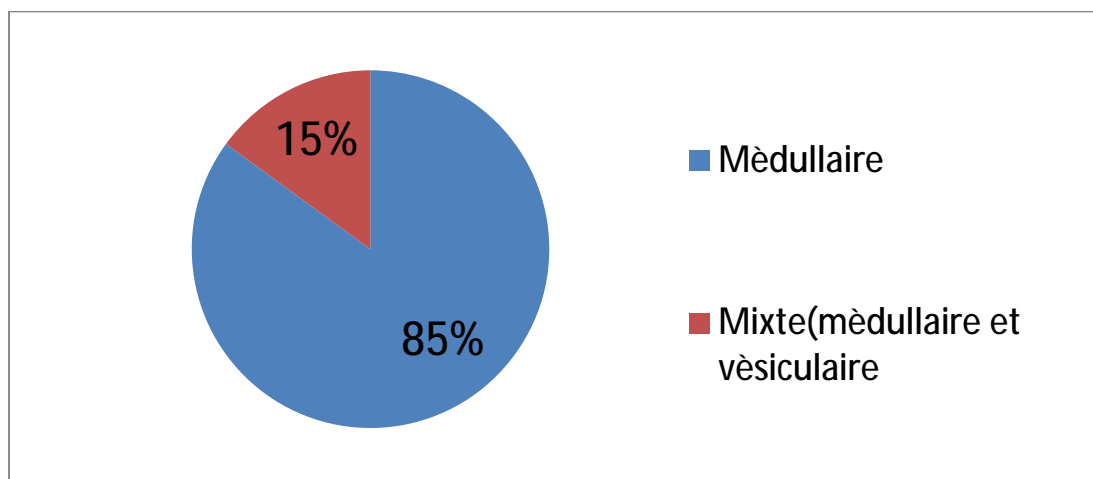
Par ailleurs, la classification cytologique internationale de Bethesda joue donc un rôle primordial dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. Elle permet d'avoir un langage commun et simple entre cytologues et cliniciens. Suivant le résultat, elle recommande soit une surveillance, soit une répétition de la PAF, soit une hémithyroïdectomie ou une thyroïdectomie totale. Il s'agit tantôt d'un outil véritablement diagnostique pour des lésions bénignes ou malignes, tantôt d'un outil de dépistage avec sélection des nodules justifiant une chirurgie [51].

La classification cytologique internationale de Bethesda (tableau 8-b [51])

Catégories cytologiques (Bethesda)	Prise en charge	Risques de malignité
I. Non diagnostique ou insatisfaisant ou Compatible avec le contenu d'un kyste	Répéter PAF suivi	? ?
II. Bénin; compatible avec un nodule folliculaire	suivi	0-3 %
III. Atypies de signification indéterminée (AUS)	Répéter PAF	5-15 %
V. Néoplasie folliculaire ou suspect de néoplasie folliculaire; spécifier si de type à cellules de Hürthle (oncocytaire)	Lobectomie	15-30 %
V. Suspect de malignité; suspect de carcinome papillaire, médullaire...	Lobectomie ou thyroïdectomie	65-75 %
VI. Malin; Carcinome papillaire, médullaire, peu différencié...	Thyroïdectomie	97-99 %

**D-Résultats anatomopathologiques :****1. Type histologique :**

La série est constituée de 11 carcinomes de type médullaire (soit 85%, et 2 cas de carcinomes mixte a différenciation médullaire et vésiculaire soit (15%).



**Figure 6:Répartition des types histologique**

**2. Taille des tumeurs :**

**Tableau 9 :Stadification des patients selon TNM**

<b><i>La taille tumorale</i></b>	<b><i>Le nombre de cas</i></b>	<b><i>Pourcentage</i></b>
<i>Inférieure à 10 mm</i>	<i>5 cas</i>	<i>38%</i>
<i>Comprises entre 1 et 2cm</i>	<i>2 cas</i>	<i>16%</i>
<i>Compris entre 2 cm et 4 cm</i>	<i>5cas</i>	<i>38%</i>
<i>Supérieure à 4 cm</i>	<i>1cas</i>	<i>8%</i>

### 3. Effraction capsulaire

Parmi les tumeurs, 23,7% d'entre elles étaient encapsulées (dont un est de type mixte : médullaire et vésiculaire).

Il y a eu effraction capsulaire thyroïdienne dans 3 cas, soit 23%.

### E-Extension tumorale :

#### a-Métastases ganglionnaires(10)

L'examen anatomopathologique des adénopathies prélevées lors du curtage ganglionnaire a révélé

<i>Type histologique</i>	<i>Nombre des métastases ganglionnaires</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Carcinome médullaire</i>	<i>5</i>	<i>38%</i>
<i>Carcinome mixte(médullaire et vésiculaire)</i>	<i>1</i>	<i>8%</i>

Ø Chez nos patients, l'atteinte ganglionnaire est donc observée dans 46% des cas pour les cancers médullaire de la thyroïde.

#### b-Métastases à distance(tableau 11)

<i>Localisation</i>	<i>Nombre/pourcentage</i>
<i>Osseuse</i>	<i>2(15%)</i>
<i>Hépatique</i>	<i>1(8%)</i>

## E-Traitement :

### 1-Moyens:

#### 1-1Chirurgie :

##### 1-1-1 Sur le plan thyroïdien :

Dans notre série, nous avons réalisé 8 Lobo-isthmectomies totalisées après examen histologique (examen extemporané) définitif et 5 thyroïdectomies totales d'emblée.

##### 1-1-2- Sur le plan ganglionnaire :

Un curage récurrentiel (CR) homolatéral à la lésion a été réalisé dans 8 cas, on y a associé une lymphadénectomie récurrentielle controlatérale dans 3 cas. Du fait que la majeure partie de nos patients était classée NO clinique et échographique, le curage jugulo-carotidien n'a été alors pratiqué que dans 2 cas.

##### 1-1-3- Complications postopératoires :

Ø Un patient a présenté un hématome compressif suite à la totalisation chirurgicale subissant ainsi une 3 ème intervention qui a permis la résolution de la complication.

Ø Par ailleurs, aucun cas de paralysie récurrentielle n'a été retrouvé.

#### 1-2 -Traitement adjuvant : Radio-chimiothérapie

Une radiothérapie postopératoire a été délivré dans neuf cas soit (69%); la dose moyenne était de 43 Gy.

3 patient ont reçu six cures de chimiothérapie soit (23%) par anthmcyclines et cyclophosphamide.

## F- Evolution

Tous nos patients ont bénéficiés d'un suivi régulier comportant les bilans suivants:

- Examen de la région thyroïdienne et recherche d'adénopathies cervicales palpables.
- Dosage de la thyroglobuline et de la TSH us.
- La calcitinémie basale 8 jours après la thyroïdectomie.
- Echographie cervicale et abdominale.
- Scintigraphie corps entier après sevrage de l'hormonothérapie substitutive.
- Radiographie du thorax de face.
- Nous avons noté chez nos patients, 3 cas de récives ganglionnaires justifiant la répétition de cures d'irathérapie. Le taux de récives n'a donc pas dépassé 23% des cas estimé sur une période moyenne de 4 ans.



## IV- Discussion

### A- Définition, et épidémiologie :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des C ou cellules parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %.

Il se présente sous deux formes :

Une forme sporadique dans la majorité des cas.

Une forme familiale dans près de 30–35 % des cas. Il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).

Notre étude note:

∅ une légère prédominance féminine avec un sex-ratio femme/homme de 1.17.

∅ La moyenne d'âge dans les deux sexes est de 50.7 ans, avec de extrêmes allant de 23 à 70 ans (Tableau 1).

∅ La recherche des NEM était négative dans tous les cas.

Ce résultat est proche de deux autres études [1,2]

Tableau 1: Répartition de moyenne d'âge et sex-ratio selon aux différentes études retrouvée [1,2]

Etudes	Moyenne d'âge	Sex-ratio
Notre série	50.7	1.17
Service de médecine nucléaire, CHU T. Damerdji, Tlemcen, Algérie (N.E.H. Khelil a, *) [2]	54	2
Expérience service CHU Casablanca (A. Farouqi (Dr) *) [1]	42	2.7

## B-Diagnostic du CMT

### 1-Clinique:

Dans notre étude, le motif fréquent de consultation est le nodule thyroïdien dans 85% des cas (tuméfaction cervicale antérieure localisée ou diffuse) unique ou multiple.

Chose rapportée également par A. Farouqi (Dr) \* et N.E.H. Khelil a, \* [1,2].

Ceux-ci étaient accompagnés de (tableau 2)

Signes cliniques associés au nodule thyroïdien	Nombre	Pourcentage
Signes cliniques d'hyperthyroïdie	4	31%
les douleurs osseuses	2	15%
La tachycardie	1	8%
Les Signes de compression à type de dyspnée et dysphagie	5	38%
Tuméfaction sous- hyoïdienne	1	8%

Par ailleurs, le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multi nodulaire, associée plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée (en règle  $\geq 100$  pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cyto-ponction d'un nodule thyroïdien permet le diagnostic (immuno-marquage anti-CT positif) mais elle est mise en défaut dans plus de la moitié des cas [3, 4,5].

Une adénopathie cervicale ou des métastases à distance constituent le mode de révélation dans près de 20 % des cas. Le syndrome de flush et la diarrhée motrice restent des circonstances diagnostiques rares, et sont associées à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT.

Actuellement, c'est le dosage de la CT pratiqué à titre systématique par la plupart des équipes [3, 4, 5, 6, 7,8] devant une pathologie uni- ou multi nodulaire thyroïdienne qui est devenu

Le mode de révélation le plus fréquent du CMT.

## 2-Marqueur biologique tumoral du CMT :

Ø Dans notre série : La calcitonine préopératoire a été réalisée dans 05cas : S'est révélée très élevée dans trois cas, ce qui est concordant avec l'étude d'A .Kahlain [48].

La CT est reconnue comme marqueur biologique du CMT dès 1968 : une élévation de la CT basale associée à son augmentation après stimulation par injection de pentagastrine (test Pg) est en effet associée à une pathologie des cellules C (hyperplasie ou CMT).

Les techniques de dosage immunométriques actuelles, basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (l'un spécifique de la région N-terminale et l'autre de la région C terminale), sont spécifiques de la CT mature monomère [9,10].

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins [42] et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT [5] (trousses Elsa-HC T et IRMA- CT : trousses de référence dans les différents travaux cités).

Pour le CMT, il existe une corrélation entre la calcitonine et la masse tumorale [43]:

Ø Une élévation plus modérée de la CT basale (< 50 pg/ml) peut être liée à un CMT microscopique mais également à une hyperplasie des cellules C (HCC) fonctionnelle pouvant entrer dans le cadre d'une thyroïdite par exemple (Tableau 1) [11,12]. Ainsi, un nodule thyroïdien palpable associé à une élévation modérée de la CT (< 50 pg/ml) exclut la possibilité que le nodule soit un CMT : il s'agit

dans ce cas soit d'une HCC, soit d'un microcarcinome médullaire au sein du corps thyroïde.

Ø Pour des valeurs de CT supérieures à 10 pg/ml, 41 % des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne sont porteurs d'un CMT. il est actuellement recommandé de dépister le CMT par le dosage de la CT en routine devant une pathologie uni-ou multinodulaire thyroïdienne [3, 4, 5, 6,7].

Il existe par ailleurs d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (Tableau 3) [13]

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP), Gastrite fungique atrophique, Gastrinome, Insuffisance rénale, patients dialysés : 25 % ,non dialysés : 20 % ,Hypercalcémie ,tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules Carcinoïde bronchique et digestif Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goitres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles

### 3-Le test de stimulation par la pentagastrine (Pg)

Cet examen n'a malheureusement pas pu être effectué dans notre série.

Est le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection i.v. lente (sur trois minutes) de 0,5 µg/kg d'un analogue synthétique de la gastrine (pentagastrine- Peptavlon®) avec prélèvements sanguins avant l'injection et un, trois, cinq et dix minutes après le début de l'injection. Il permet de confirmer le diagnostic de pathologie des cellules C (CMT ou HCC). Il est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques. Si la réponse de la CT à la Pg est classiquement en faveur d'un CMT, elle peut s'observer dans d'autres situations pathologiques ou physiologiques (Tableau 2). Il faut noter que la tolérance à ce test est médiocre (malaises, flush, nausées).

Tableau4 : Interprétation du test a la pentagastrine: [47] Valeur de pic du CT en

<u>Pg(pg/ml):</u>	
< 10	Normal
< 30	96 % des témoins adultes sains
30-50	4 % des témoins adultes sains
50-100	Possible CMT
> 100	Autres pathologies thyroïdiennes Probable CM

### 4-Autres paramètres biologiques

L'ACE (antigène carcinoembryonnaire) peut de façon inconstante être augmenté. Marqueur non spécifique et moins fiable que la CT, l'ACE est un témoin de dédifférenciation du CMT et donc un indicateur de mauvais pronostic.

## C-Diagnostic d'une forme familiale de CMT

Dans notre étude : La recherche de NEM était négative. Par contre, selon A. Farouqi (Dr \*) [1] : La Recherche de NEM2 était positive dans 4 cas, dont 3 patients ont bénéficiés d'une étude génétique montrant une mutation du gène RET.

Par ailleurs, plus d'un tiers des CMT sont des formes familiales s'intégrant alors dans NEM2, affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète dont la prévalence est estimée à 1/5000.

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 100 % des cas :

- La NEM2A (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas.

Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyper pigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce ;

- La NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente ; le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon: 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Une mutation germinale de RET est retrouvée dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A et 95 % des FMTC.

## D -Prise en charge du CMT

### 1-Bilan d'extension :

Durant notre étude, un bilan à été réalisé:

- Bilan biologique
- Bilan thyroïdien
- Métanéphrines et la calcémie
- La calcitonémie basale préopératoire
- ACE
- Echographie cervicale et abdominale
- TDM cervicothoracique
- Scintigraphie du Corp. entier

Le bilan à objectivé:

Une perturbation de bilan thyroïdienne .Par contre, ce bilan était normale dans 100% Selon W. Abid \* [49].

La calcitonine c'était très élevée chez 3 patients,ce qui est concordant avec l'étude d'A.Kahlain [48].

Deux patients avaient des métastases synchrones, pulmonaires et hépatiques, chose qui dépasse le taux de métastase retrouvée dans l'étude d'A. Farouqi (Dr) \* [1].

Un bilan d'extension se justifie si la CT basale est élevée : en pratique supérieure à 100 pg/ml, dans la mesure où les explorations morphologiques restent en règle négatives en dessous de ces valeurs. Ce bilan comprend des explorations par imagerie conventionnelle : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastin pulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM, IRM), osseuse (scintigraphie). La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infra cliniques

retrouvées dans 21 % des cas au moment de la thyroïdectomie bien que celles-ci n'apparaissent pas modifier l'attitude chirurgicale vis-à-vis du CMT [17].

## 2- Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique

Les métastases sont souvent de localisation multiple, avec atteinte hépatique préférentielle suivie par les poumons et l'os. Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE, et sur le plan clinique le plus souvent associées à des flush et à la diarrhée motrice. Elles représentent la cause majeure de mortalité liée au CMT avec un abaissement de la survie à moins de 20 % à dix ans après leur diagnostic [18].

Le bilan d'extension à réaliser devant un CMT non guéri par une chirurgie initiale adéquate et complète a pour objectif de localiser le(s) site(s) résiduels de sécrétion de CT. Ces explorations font appel aux techniques d'imageries conventionnelles habituelles, auxquels s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [19,20]. Les techniques scintigraphiques comme la TEP fluoro-DOPA semblent prometteuses pour l'avenir, le TEP 18FDG n'ayant pas démontré de supériorité par rapport aux explorations morphologiques conventionnelles, notamment le TDM [21].

## 3- Moyens

3-1-Traitement chirurgicale :(Avant d'entreprendre le traitement du CMT, il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM2)

### 3-1-1-Sur le plan thyroïdien :

Dans notre série, nous avons réalisé 8 lobo-isthmectomies totalisées après examen histologique (examen extemporané) définitif et 5 thyroïdectomies totales d'emblée.



3-1-2-Sur le plan ganglionnaire :

Un curage récurrentiel (CR) homolatéral à la lésion a été réalisé dans 8 cas, on y a associé une lymphadénectomie récurrentielle controlatérale dans 3 cas. Du fait que la majeure partie de nos patients était classée N0 clinique et échographique, le curage jugulo-carotidien n'a été alors pratiqué que dans 2 cas.

Tableau 5 : La classification TNM de CMT [50]

**T (Tumeur primitive)** T0 : pas de tumeur palpable T1 : tumeur unique limitée à un lobe ou à l'isthme, mobilité intacte, pas de déformation de la glande T2 : tumeur unique ou multiple déformant la glande, mobilité intacte T3 : tumeur dépassant la glande ou fixée ou avec infiltration périphérique

**N (Adénopathies cervicales)** N0 : pas d'adénopathie palpable N1 : un ou plusieurs ganglions, palpables, mobiles, homolatéraux N2 : ganglions controlatéraux et/ou bilatéraux, mobiles N3 : un ou plusieurs ganglions fixés

**M (Métastases viscérales)** M0 : pas de métastase décelable M+ : métastase décelée

Dans d'autres séries:

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic [22,23]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinomes [23,24]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [22,23,25] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques [22,23,24] et/ou unilatéraux. Si le rationnel du curage ganglionnaire du compartiment central récurrentiel est admis, aucun consensus n'est

retrouvé sur la nécessité et l'extension du curage ganglionnaire latéro-cervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latéro-cervical associé. Le curage ganglionnaire extensif (central et latéro-cervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latéro-cervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latéro-cervicales ipsilatérales [23, 24,25]. Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une réintervention cervicale [23, 26,27]. En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

### 3-2-Traitement adjuvant :Radio-chimiothérapie:

#### Dans notre étude:

Une radiothérapie postopératoire a été délivrée dans neuf cas soit (69%); la dose moyenne était de 43 Gy. 3 patient ont reçu six cures de chimiothérapie soit (23%) par anthracyclines et cyclophosphamide. Alors que dans l'étude de W. Abid \* [49], le complément de radiothérapie postopératoire était de 80%.

4-Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle : En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate). Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué

s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes. Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40-70 % [28]

5-Autres traitements : Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces [29,30]. Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [28, 29, 31,32].

La radiothérapie cervicomédiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

La radio-immunothérapie anti-ACE, sur de petites séries, permet une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie [33], la toxicité hématologique étant le facteur limitant. La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques.

Classiques en oncologie, non spécifiques : chimio-embolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation [34]), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

### Nouvelles perspectives thérapeutiques : la thérapie ciblée par la génétique

Les inhibitrices tyrosines kinase représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques, et les essais thérapeutiques sont en cours.

### E-Le pronostic du CMT

Est essentiellement lié au stade anatomoclinique [18, 35,36] : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire [24,37]. L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques [2]. Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisins de 80 % et 70 % pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98 % et 95 % pour les patients biologiquement guéris en postopératoire [23,38, 39].

Faire le diagnostic du CMT en préopératoire par le dosage de CT systématique, permet de dépister le CMT à un stade précoce infra centimétrique dans 60–70 % des cas [5, 40,41, 42], dans 68 % au stade I et II [3] et sans envahissement ganglionnaire dans 75 % des cas [39], donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquate. Même si à ce jour, la répercussion sur le pronostic de ce dosage systématique ne peut être établie avec un recul supérieur à dix ans, la normalisation de la CT en postopératoire est obtenue dans plus de 70 % des cas et la rémission complète dans 100 % des cas opérés au stade I.

## F-Evolution:

Tous nos patients ont bénéficiés d'un suivi régulier comportant les bilans suivants:

- Examen de la région thyroïdienne et recherche d'adénopathies cervicales palpables.
- Dosage de la thyroglobuline et de la TSH us.
- La calcitonémie basale postopératoire (8jour).
- ACE.
- Echographie cervicale.
- Scintigraphie corps entier après sevrage de l'hormonothérapie substitutive.
- Radiographie du thorax de face .
- Nous avons noté chez nos patients, 3 cas de récives ganglionnaires justifiant la répétition de cures d'irathérapie. Le taux de récives n'a donc pas dépassé 23% des cas estimé sur une période moyenne de 4ans.

### Dans notre série:

- L'évolution était marquée par une récive locale dans 3 cas et métastase à distance dans 3 cas. Ainsi, Le taux de rémission jugé sur la normalisation de la calcitonine est de 46% ,ce qui est proche de résultat obtenue par A. Farouqi (Dr) \*[1].

En postopératoire le dosage de CT basal permet de dire si l'acte chirurgical a été complet ou non, une valeur inférieure à 10 pg/ml attestant de la rémission.

- Le test Pg est indiqué pour la surveillance lorsque la CT basale est normale pour détecter une persistance de la maladie ou une récive. Il permet d'affirmer la rémission en cas d'absence de réponse de la CT, une réponse supérieure à 10 pg/ml étant en faveur de tissu tumoral résiduel. Il faut savoir que la persistance ou l'apparition dans le suivi d'une réponse de la CT à la Pg avec CT basale

normale ne débouche sur aucune prise en charge spécifique, puisqu'il faut au minimum un taux de CT basale de 100 pg/ml pour espérer pouvoir mettre en évidence du tissu tumoral résiduel avec les explorations actuelles et que le bénéfice d'une réintervention chirurgicale dans ce contexte donne des résultats décevants [27,43].

- Sa répétition annuelle ne présente pas d'intérêt : la surveillance doit être réalisée par la CT basale, et si celle-ci reste normale, le test Pg peut être réalisé à titre systématique tous les cinq ans.

# CONCLUSION

Cinquante ans après son individualisation histologique, le cancer médullaire de la thyroïde ne semble pas poser de problème diagnostique malgré ses formes atypiques, mais reste un modèle d'étude très riche.

Le CMT reste un cancer rare qui ne représente que 5 à 10 % des cancers thyroïdiens, il touche de façon égale les deux sexes.

Le diagnostic peut être suggéré par l'examen cytologique du produit de ponction du nodule tumoral et par le dosage de la calcitonine sérique réalisé en base et après stimulation par la pentagastrine. La calcitonine sérique est un marqueur biologique sensible et spécifique de ce cancer, dont la concentration est corrélée au volume tumoral.

L'interprétation de la concentration de calcitonine à l'échelon individuel doit tenir compte des circonstances où une hyperplasie bénigne des cellules C peut être observée. L'ACE est un marqueur moins fiable.

C'est un cancer lymphophile (où l'extension ganglionnaire peut être observée pour des tumeurs de 5 mm), mais qui possède aussi une haute propension aux diffusions métastatiques par voie hématogène .

La prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années grâce à l'analyse moléculaire du gène RET, marqueur génétique accessible en routine.

Ainsi, la réalisation systématique de cette analyse devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, ce qui conduira au dépistage génétique qui peut aboutir en cas de résultat positif, à proposer aux membres de la famille porteurs de l'anomalie génétique, une chirurgie thyroïdienne prophylactique; en fonction de la mutation de RET, et un dépistage précoce des autres atteintes endocriniennes.

Le traitement de première intention du cancer médullaire de la thyroïde reste aujourd'hui une exérèse chirurgicale la plus complète possible : thyroïdectomie totale associée à un curage récurrente bilatéral et à un curage jugulocarotidien au moins



unilatéral. Afin de réaliser cette chirurgie dans de bonnes conditions et en un seul temps opératoire, il convient de diagnostiquer le carcinome médullaire de la thyroïde en préopératoire.

Les patients présentant des formes localement avancées ou métastatiques de cancers médullaires de la thyroïde pourront dans un avenir proche être traités par de nouveaux traitements qui sont actuellement en cours d'expérimentation, et qui peuvent améliorer leurs survies, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase, mais la place de chaque traitement reste à préciser.

Le pronostic des CMT est globalement favorable, il est essentiellement lié au stade anatomoclinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à dix ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire.

# RESUME

## Résumé:

Introduction: le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) représente 3 à 10% des cancers thyroïdiens. Malgré sa rareté, il suscite un grand intérêt vu sa gravité particulière et son caractère héréditaire dans plus de 25% des cas.

Objectif: Analyser les modes de présentation cliniques du CMT, la prise en charge et le suivi.

Patients et méthodes: 13 cas de CMT, colligés au sein du service d'ORL de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période s'étalant de 2011 à 2016

Résultats: une légère prédominance féminine (sex-ratio = 1,7), un âge moyen de 50.7 ans, avec un pic entre 43-53 ans. Le nodule thyroïdien unique était la présentation clinique initiale dominante (54), suivi du goitre multihétéronodulaire (46%) et une métastase ganglionnaire (46%). À l'échographie cervicale, la majorité des nodules étaient hypoéchogènes (82%), avec présence d'adénopathie dans 23% des cas. Le taux de la calcitonémie préopératoire est de 60%. Dans notre étude la recherche de NEM était négative. Les métastases à distance dans 23% des cas. Tous nos patients ont été opérés. Le taux de rémission jugé sur la normalisation de la calcitonine est de 46%.

Conclusion: Au vu de ces résultats et après revue de la littérature, le carcinome médullaire de la thyroïde qui se caractérise par un potentiel métastatique élevée, une relative lenteur d'évolution et les résultats décevants de la radiothérapie L'absence de dosage de CT en pré opératoire conduit à un retard diagnostique du CMT.

## Summary:

Introduction: Thyroid medullary carcinoma (CMT) accounts for 3-10% of thyroid cancers. Despite its rarity, it arouses great interest due to its particular gravity and hereditary character in more than 25% of cases.

Objective: To analyze the clinical presentation patterns of CMT, management and follow-up.

Patients and methods: 13 cases of CMT, collected within the OL service of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknès during the period from 2011 to 2016

Results: a slight female predominance (sex ratio = 1.7), an average age of 50.7 years, with a peak between 43-53 years. The single thyroid nodule was the dominant initial clinical presentation (54), followed by multiheteronodular goitre (46%) and lymph node metastasis (46%). In cervical ultrasound, the majority of the nodules were hypoechoic (82%), with adenopathy present in 23% of the cases. The rate of basal preoperative calcitoninemia is 60%. In our study the search for NEM was negative. Remote metastasis in 23% of cases. All our patients have been operated on. The rate of remission judged on the normalization of calcitonin is 46%.

Conclusion: In view of these results and after review of the literature, medullary carcinoma of the thyroid which is characterized by a high metastatic potential, relatively slow evolution and disappointing results of radiotherapy. Preoperative procedure leads to a delay in diagnosis of CMT.

## مطى

مقدمة: يتمثل السرطان النخاعي للغدة الدرقية، بما بين 3 إلى 10 في المئة، من حالات سرطان الغدة الدرقية. وعلى الرغم من قدرته إنه ياتيه تما مكابير الاطوار التيور التيحددة في 25% من الحالات.

الهدف: تحليل السوي ساظ لسرطان النخاعي للغدة الدرقية، مع الأخذ لوقت اقية..

المضى والطرق: 43 حالة لسرطان النخاعي للغدة الدرقية، في مصلحة طب الاغذية بالمستشفى العسكي مولياسم اعيلي كناس خلال الفترة ما بين 2011-2016

النتائج: غلبة الإناث (سببة لجنس = 1.7)، السن لم توسط هو 50.7 اموا، تبلغ وته بين 43-53 اموا، تاملثى قيدت الدرقية وداة، العوض السويي الاول (54 في لمئة) تليها الإصابة بتضخم الغدة الدرقية (46%)، هذبتا لشع اقلليم فاوية (46%). في موجات فوق لصوتية، كانتا لاجلية قيدت ناقصة الصدى (82%)، مع وجود لغل لليم فاوية في 23% من الحالات. معدل الاستونن قبل جراحة هو 60% من اسكت الامور تثلت كاشتا الويلة. قنتا لجر اجميل عمليت. مع وجود عدلش فاعته ماد اعلى ولحيدكا الاستونن في 46 في مئة.

الاستنتاجات: تزداد الإله نالذ نتائج، بعهر اجالحد بيكت، يتميز السرطان النخاعي للغدة الدرقية بقررة انبثلتها الية، و طى في لظور مع لتخير في الاتشخص عند غيا بلجرا لاه الاستونن قبل جراحة.

# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE 1:

- [1] Arey LB. Developmental anatomy. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1954.
- [2] Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH, Maturation of thyroid function in normal human fetuses. Clin Endocrinol 1989; 31: 565-71.
- [3] Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. New Engl J Med 1994; 331: 1072-8.
- [4] Chambard M, Gabrion J, Mauchamp J. Influence of collagen gel on the orientation of epithelial cell polarity: follicle formation from isolated thyroid cells and from preformed monolayers. J Cell Biol 1981; 91: 157-66.
- [5] Cross PC, Mercer KL. Ultrastructure cellulaire et tissulaire, approche fonctionnelle. Bruxelles: De Boeck Université; 1995.
- [6] Grasso S, Feletti S, Mazzone D, Pezzino V, Vigo R, Vigneti R. Thyroid pituitary function in eight anencephalic infants. Acta Endocrinol 1980; 93: 396-401.
- [7] Gray SW, Skandalakis JE. Embryology for surgeons. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1972.
- [8] Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. Human embryology. Cambridge: W.Heffer & Sons; 1944.
- [9] Le Douarin N. The Neural Crest. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.
- [10] Manely NR, Capecchi MR. Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid and parathyroid glands. Dev Biol 1998; 195: 1-15.
- [11] O'Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. Anat Embryol 1976; 153: 123-36.
- [12] Osler W. The principles and practice of medicine. New York: Appleton; 1898.p.840-3.

- [13] Shepard TH. The thyroid. In: DeHaan RL, Ursprung H, Eds. Organogenesis. New York: Holt, Rinehard and Winston; 1965.p.493-512.
- [14] Thorpe-Beetson JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med* 1991;324: 532-6.
- [15] Williams ED, Toyn CE, Harach HR. The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. *J Pathol* 1989;159: 135-41.
- [16] Avisse C, Flament J.B, Dellatre J.F. La thyroïde. 2001,p.7-11.
- [17] Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alexandre JH, Hureau J. Le drainage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965;90: 445-64.
- [18] Bur M, Shiraki W, Masood S. Estrogen and progesteron receptor detection in neoplastic and non neoplastic thyroid tissue. *Mod Pathol* 1993;6: 469-72.
- [19] Cameselle-Teijeiri J, Valera-Duran J, Sambade C, Villanueva JP, Varela- Nunez R, Sobrinho-Simoes M. Solid cell nest of the thyroid. Light microscopy and immunohistochemical profile. *Hum Pathol* 1994; 25: 684-93.
- [20] Carcangiu ML. Thyroid. In: sternberg SS, Ed. Histopathology for Pathologist, 2 nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p.1075-92.
- [21] De Lellis RA, Nunnemacher G, Wolfe HJ. C Cell Hyperplasia: an ultrastructural analysis. *Lab Invest* 1978; 36 : 237-48.
- [22] De Micco C. Immunohistochimie des carcinomes thyroïdiens - I - Carcinomes d'origine folliculaire et tumeurs indifférenciées. *Ann Pathol* 1989; 9: 223-48.
- [23] Franc B, Modigliani E. Le carcinome médullaire de la thyroïde: évolution des concepts. *Arch Anat Cytol Path* 1998; 46: 100-11.
- [24] Girod C. La thyroïde: donnees morphologiques et histophysiologiques. *Cah Med Lyonnais* 1966; 42: 1681-717.



- [25] Gould VE, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. The thyroid gland. In: Johannessen JV, Ed Electron microscopy in human medicine, vol. 10, Endocrine organs. New York: Mac Graw Hill; 1981.p. 29-107. [26] Miettinen M, Franssila K, Lehto VP, Passivuo O, Virtanen I. Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors. Lab Invest 1984; 50: 262-70.
- [27] O'Toole K, Fenoglio-Preiser C, Pushparaj N. Endocrine changes associated with the human aging process. Effects of age on the number of calcitonin-immunoreactive cells in the thyroid gland. Hum Pathol 1985; 16: 991-1000.
- [28] Guerrier B, Zanaret M, Clech GL, Santini J. Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Les monographies amplifon. Édition 2006; 41: 31-36, 169-179.
- [29] Pathology and genetics: Tumors of endocrine organs; WHO classification of tumors series: R.A.Dellelis, R.V.Lloyd, P.U.Heitz, C.Heng; IARC Press: Lyon 2004, 320 pages.
- [30] Thomas GA, Williams D, Williams ED. The clonal origin of thyroid nodules and adenomas. Am J Pathol. 1989 Jan; 134(1): 141-7.
- [31] ANAES Publications: Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (Septembre 1997).
- [32] L. Leenhardt, F. Ménégaux, B. Franc, C. Hoang, S.Salem, M.-O. Bernier, L. Dupasquier-Fédiaevsky, E. Le Marois, A. Rouxel, J.-P. Chigot, L. Chérié-Challine, A. Aurengo. Cancers de la thyroïde. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie- Nutrition,10-008-A-50, 2005, 27p.
- [33] Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. Cancer Res 1997;57:1690-4.

- [34] Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-205.
- [35] Berger N, Borda A, Bizollon MH. Thyroid papillary carcinoma and its variants. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46:45-61.
- [36] Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours. (Who Classification). In: Williams ED, Sobin LH, editors. OMS. Berlin: Springer- Verlag; 1988.
- [37] Franc B, Ledent C, de Saint-Maur PP, Parmentier M. Thyroid insular carcinoma. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998;46:63-78.
- [38] Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72:777-83.
- [39] Franc B, De la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2003; 34:1092-100.
- [40] Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-22.
- [41] Pilotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoretti G, Pierotti MA, Rilke F. A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1054-64.
- [42] Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:623-39.
- [43] Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28: 25-32.

- [44] R. Cohen, H. Bihan, B. Franc. Cancer médullaire de la thyroïde. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2008, 17p.
- [45] Hazard JB, HawkWA, Crile Jr. G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 1959;19: 152-61.
- [46] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 1961;31:163-5.
- [47] Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, Van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003;349:1517-25.
- [48] DeLellis RA, LloydRV, Heitz PU, Eng C. OMS pathology and genetics, tumours of endocrine organs. Lyon: IARC press; 2004 (320p).
- [49] Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG. Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 1983;107:70-4.
- [50] Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). Hum Pathol 1998;29:1078-84.
- [51] Magro G, Grasso S. Sustentacular cells in sporadic paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: report of a case with diagnostic and histogenetic considerations. Pathol Res Pract 2000;196:55-9.
- [52] Beerman H, Rigaud C, BogomoletzWV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). Histopathology 1990;16:227-33.
- [53] Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Ealdson MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germline mutations of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). Nature 1993;363:458-60.

- [54] Guliana JM, Franc B et Duron F. Cancer médullaire de la thyroïde. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2001, 15 p.
- [55] Albores-Saavedra J, Livolsi VA, Williams ED. Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985 ; 2 : 137-146.
- [56] DeLellis RA, Wolfe HJ. Calcitonin immunohistochemistry. In : De Lellis RA ed. *Diagnostic immunohistochemistry*. New York : Masson, 1981 : 61-74.
- [57] Franc B, Modigliani E. Le carcinome médullaire de la thyroïde: Evolution des concepts. *Arch Anat Cytol Pathol* 1998; 46 : 100-111.
- [58] Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Hum Pathol* 1998; 29:1078-1084.
- [59] Harach HR, Wilander E, Grimelius L, Bergholm U, Westermark P, Falkmer S. Chromogranin A immunoreactivity compared with argyrophilia, calcitonin immunoreactivity, and amyloid as tumour markers in the histopathological diagnosis of medullary (C-cell) thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract* 1992; 188 : 123-130.
- [60] Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19 : 152- 161.
- [61] Hedinger CH, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- [62] Rosai J, Carcangiu M, DeLellis RA. *Atlas of tumor pathology: tumor of the thyroid gland, 3rd series*. Washington: Armed forces Institute of Pathology, 1992 : 207-258.
- [63] Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108: 156-9.

- [64] Kumar PV, Hodjaati H, Monabati A, Talei A. Medullary thyroid carcinoma, rare cytologic findings. *Acta Cytol* 2000;44:181-4.
- [65] Zedenius J, Dwight T, Robinson BG, Delbridge L, Backdahl M, Wallin G, et al. A rapid method for DNA extraction from fine-needle aspiration biopsies of thyroid tumors, and subsequent RET mutation analysis. *Cancer Detect Prev* 1998;2:544-8.
- [66] Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neckmasses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2115-8.
- [67] Franc B, Akwright A, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M, et al. Expressions morphologiques des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) dans les formes familiales. In: Calmettes C, Guliana JM, editors. *Medullary thyroid carcinoma*. Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 159-61.
- [68] Autelitano F, Santeusano G, Mauriello A, Autelitano M, Palmieri G, Orlandi A et al. Latent pathology of the thyroid: an epidemiological and statistical study of thyroids sampled during 507 consecutive autopsies. *Ann Ital Chir* 1992; 63 : 761-781.
- [69] Papotti M, Volante M, Komminoth P, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G. Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:109-19.
- [70] Albores Saavedra J, Gozdzak De La Mora T, De La Torre-Rendon F, Gould E. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1990;21:1151-5.
- [71] Patey M, Flament J, Caron J, Delisle MJ, Delemer B, Pluot M. Bilateral thyroid and ultimobranchial medullary carcinoma. *Endocr Pathol* 1996;7:349- 54.

- [72] Franc B, Labat-Moleur F, Beauchet A, Caillou B, Houcke-Lecomte M, Patey M, et al. C-cell hyperplasia (CCH) revisited in presymptomatic inherited MTC. *J Endocrinol Invest* 1997;20:38A [abstract].
- [73] Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289:437-41.
- [74] Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guérin O, et al. Sex-related C-cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:42-47.
- [75] Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H. Prevalence of C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin stimulated calcitonin. *Thyroid* 2000;10:413-6.
- [76] Kebebew E, Tresler PA, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Normal thyroid pathology in patients undergoing thyroidectomy for finding a RETgene germline mutation: a report of three cases and review of the literature. *Thyroid* 1999;9:127-31.
- [77] Guyétant S, Josselin N, Savagner F, Rohmer V, Michalak S, Saint-André JP. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. *Mod Pathol* 2003;16:756- 63.
- [78] Kaserer K, Scheuba CH, Neuhold N, Weinhäusl A, Vierhapper H, Haas OA et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 : 722-728.
- [79] Komminoth P, Roth J, Saremaslani P, Matias-Guiu X, Wolfe HJ, Heitz PU. Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in the human thyroid. A marker for medullary thyroid carcinoma and primary C-cell hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 399-411.

- [80] Komorowski RA, Hanson GA. Occult pathology in the Young Adult an autopsy study of 138 patients without clinica disease. Hum Pathol 1988 ; 19 : 689-696.
- [81] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint-André JP et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 338- 341.
- [82] Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C- cell hyperplasia: separation of distinct histologic and biologic entities. Cancer 1996 ; 77 : 750-756.
- [83] Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin In nodular thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82: 1589-1593.
- [84] Driman D, Murray D, Kovacs K. Encapsulated medullary carcinoma of the thyroid, a morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy, flow cytometry and in situ hybridization. Am J Surg Pathol 1991;15:1089-95.
- [85] Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mólne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. Br J Cancer 2003;89:2093-7.
- [86] Gimm O, Heyn V, Krause U, Sekulla C, Ukkat J, Dralle H. Prognostic significance of disseminated tumor cells in the connective tissue of patients with medullary thyroid carcinoma. World J Surg 2006;30: 847-52.
- [87] Koperek O, Scheuba C, Puri C, Birner P, Haslinger C, RettigW, et al. Molecular characterization of the desmoplastic tumor stroma in medullary thyroid carcinoma. Int J Oncol 2007;31:59-67.
- [88] Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single- center experience. Surgery 2007;142:1003-10.

- [89] Fialkowski E, Debenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32: 754-65.
- [90] Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995;238: 363-7.
- [91] Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26: 189-218.
- [92] Bergholm U, Adami HO, Bergström R, Johansson H, Lundell G, Telenius-Berg M, and the Swedish MTC Study Group. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989 ; 63 : 1196- 1204.
- [93] Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, DiCoscio G et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826-829.
- [94] Rossi RL, Cady B, Meissner WA, Wool MS, Sedgwick CE, Werber J. Nonfamilial medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1980; 139 : 554-560.
- [95] Saad MF, Ordonnez NG, Rashid RK, Guido JJ, Stratton-Hill C Jr, Hickey RC et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63 : 319-342.
- [96] Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P. neoplasies endocriniennes multiples de type 2. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie- Nutrition, 10-036-A-08, 1999, 6p.*
- [97] Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Gortz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Hoppner W. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and Austrian experience. *World J. Surg.* 1998, 22; 744-751.



- [98] Hundahl, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985- 1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.
- [99] Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, Henry JF, Proye C, Bacourt F, Safarti E, Dupond JL, Maes B, Travagli JP, Boneu A, Roger P, Houdent C, Barbier J, Modigliani E. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa retrospective French multi- centric study. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg* 1996; 20: 808-12.
- [100] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
- [101] Hahms JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
- [102] Cohen R, QuidvilleV, Bihan H. Medullary thyroid carcinoma and hormones. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154:109-16.
- [103] Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88: 1139-48.
- [104] Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
- [105] Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-5.

- [106] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:511-4.
- [107] Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453-60.
- [108] Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A, Horl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int* 2006;70:2014-20.
- [109] Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425-7.
- [110] Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, Van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828-35. [111] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553-9.
- [112] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070-5. [113] d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:569-75.
- [114] Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:587-99.

- [115] Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. Causes of death in patients with medullary cancer of the thyroid. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine. *Presse Med* 1996;25: 1819-22.
- [116] Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P. Calcitonine. In: Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL, editors. *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*. Elsevier 2e édition; 2001. p. 284-8.
- [117] Guilloteau D, Perdrisot R, Calmettes C, Baulieu JL, Lecomte P, Kaphan G, et al. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by calcitonin assay using monoclonal antibodies: criteria for the pentagastrin stimulation test in hereditary MCT. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 1064-7.
- [118] Kao PC, Gharib H. Clinical performance of an extraction calcitonin radioimmunoassay. *Mayo Clin Proc* 1993;68:165-1170.
- [119] Weissel M, Kainz H, Tyl E, Ogunyemi E, Woloszczuk W. Clinical evaluation of new assays for determination of serum calcitonin concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:540-4.
- [120] Motte P, Vauzelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal antipeptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35-54.
- [121] Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984;167:93-7.
- [122] Becker KL, Snider RH, Moore CF, Monaghan KG, Silva OL. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol* 1979; 92:746-51. [123] Becker KL, Geelhoed G, O'Neill W, Monaghan KG, Snider RH, Moore CF, et al. Calcitonin in tissues of thyroidectomized monkey. *Experientia* 1980;36:609-10.
- [124] Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-*i* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.

- [125] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Keller U, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin-I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578–84.
- [126] Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 114–20.
- [127] Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002;26:886–90.
- [128] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non- neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:515–9.
- [129] Karges W, Dralle H, Raue F, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidenced -based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–8.
- [130] Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:302–8.
- [131] Groupe des tumeurs endocrines (GTE). Cancer médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes. Multiples de type 2 : protocole national de diagnostic, traitement et surveillance. Édition juin 2003. Accessible sur le site internet de la société française d'endocrinologie : [www.endocrino.net](http://www.endocrino.net) à la rubrique « groupes de travail ».
- [132] Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadjik M, Morales AR. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol* 1988;19:795–9.

- [133] Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574-8.
- [134] Guyetant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, et al. C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. *Hum Pathol* 1994; 25:514 -21.
- [135] Lissak B, Baudin E, Cohen R, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsivity of mature calcitonin. *Thyroid* 1998;8:265-8.
- [136] Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, et al. Abnormal basal calcitonin level and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:75-81.
- [137] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15-21.
- [138] N. Levy-Bohbot , M. Patey, H. Larbre, A.-C. Hecart, J. Caron, B.Delemer. Comment interpréter une hypercalcitoninémie ?. *La Revue de médecine interne* 2006; 27: 610-615.
- [139] Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-22.
- [140] Kakudo K, Takami H, Katayama S, Matsuura N, Kamoshida S, Miyauchi F et al. Carcinoembryonic antigen and nonspecific cross-reacting antigen in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1990 ; 40 : 261- 266.
- [141] Recommandations GTE en ligne sur [http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pageID=sommaire\\_gte](http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pageID=sommaire_gte).
- [142] Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4185-90.

- [143] Gotthardt M, Battmann A, Hoffken H, et al. 18F-FDG PET, Somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2004;25:439–43.
- [144] Medina-Franco H, Herrera MF, Lopez G, et al. Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer: a therapeutic approach based on selective venous sampling for calcitonin. *Rev Invest Clin* 2001; 53:212–7.
- [145] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73. [146] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.
- [147] Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. *Annales d'Endocrinologie* Octobre 2007 , 68 : 325- 331.
- [148] Hamy A, Pessaux P, Miraille E, et al. Central neck dissection in the management of sporadic medullary microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:774–7.
- [149] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;28:22–8.
- [150] Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extend of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7.
- [151] Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53.
- [152] Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890–901.
- [153] Heshmati HM, Gharib H, Van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997;103:60–9.

- [154] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
- [155] Chigot JP, Menegaux F, Movschin M, Diallo O, Paraskevas A. Surrénalectomie laparoscopique dans les phéochromocytomes. *Presse Med* 1998;27:359-60.
- [156] Fromigue J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolisation for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496-9.
- [157] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:183-6.
- [158] Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin- streptozotocine and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715-8.
- [159] Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763-5.
- [160] Pellegritti G, Leboulleux M, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537-42.
- [161] Stein R, Chen S, Reed L, et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of Dacarbazine *Cancer* 2002;94:51-61. [162] D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron. Le carcinome médullaire de la thyroïde : les nouvelles approches thérapeutiques. *Annales d'Endocrinologie* 2007;68 ; 37-43.
- [163] Cengic N, Baker C, Schütz M, et al. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissuespecific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4457-64.

- [164] Chatal J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Survival improvement inpatients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anticarcinoembryonic-antigen radio-immunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705–11.
- [165] Drosten M, Frilling A, Stiewe T, Pützer B. A new therapeutic approach in medullary thyroid cancer treatment: Inhibition of oncogenic ret signaling by adenoviral vector-mediated expression of a dominant negative ret mutant. *Surgery* 2002;132:9916997.
- [166] Drosten M, Stiewe T, Pützer B. Antitumor capacity of a dominantnegative ret proto-oncogene mutant in a medullary thyroid carcinoma model. *Hum Gene Ther* 2003;14:971–82.
- [167] Hennige A, Lammers R, Höppner W, et al. Inhibition of ret oncogene activity by the protein tyrosine phosphatase SHP1. *Endocrinology* 2001; 142:4441–7.
- [168] Juweid M, Hajjar G, Stein R, et al. Initial experience with high-dose radioimmunotherapy of metastatic medullary thyroid cancer using 131IMN-14F(ab)2 anticarcinoembryonic antigen MAB and AHSCR. *J Nucl Med* 2000;41:93–103.
- [169] Juweid M, Hajjar G, Swayne L, et al. Phase I/II trial of 131I-MN-14 F(ab)2 anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody in the treatment of patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1999;85:1828–42.
- [170] Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Hoefnagel C, et al. Radio-immunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131- labeled bivalent hapten: Preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res* 1999;5:3190s–3198s.



- [171] Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, et al. Targeting, toxicity and efficacy of 2-step, pretargeted radio-immunotherapy using a chimeric bispecific antibody and <sup>131</sup>I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *J Nucl Med* 2006;47:247–55.
- [172] Kraeber-Bodéré F, Sai-Maurel C, Campion L, et al. Enhanced antitumor activity of combined pretargeted radio-immunotherapy and paclitaxel in medullary thyroid cancer xenograft. *Mol Cancer Ther* 2002;1:267–74.
- [173] Liu Z, Falola J, Zhu X, et al. Antiproliferative effects of src inhibition on medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3503–9.
- [174] Minemura K, Takeda T, Minemura K, et al. Cell-specific induction of sensitivity to ganciclovir in medullary thyroid carcinoma cells by adenovirus-mediated gene transfer of herpes simplex virus thymidinekinase. *Endocrinology* 2000;141:1814–22.
- [175] Parthasarathy R, Cote G, Gagel R. Hammerhead ribozyme-mediated inactivation of mutant ret in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1999;59:3911–4.
- [176] Quidville V, Segond N, Pidoux E, et al. Tumor growth inhibition by indomethacin in a mouse model of human medullary thyroid cancer: Implication of cyclooxygenases and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Endocrinology* 2004;145:2561–71.
- [177] Schott M, Seissler J, Lettmann M, et al. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4965–9.
- [178] Siegel J, Puri R. Interleukin-2 toxicity. *J Clin Oncol* 1991;9:694–704.
- [179] Stein R, Chen S, Reed L, Richel H, Goldenberg D. Combining Radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2002;94:51–61.

- [180] Stein R, Goldenberg D. A humanized monoclonal antibody to Carcin- embryonic antigen, labetuzumab, inhibits tumor growth and sensitizes human medullary thyroid cancer xenografts to dacrabazine chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1559–64.
- [181] Stift A, Sachet M, Yagubian R, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:2944–53.
- [182] Strock C, Park J, Rosen D, et al. Activity of irinotecan and the tyrosine kinase inhibitor cep-751 in medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:79–84.
- [183] Yamazaki M, Zhang R, Straus F, et al. Effective gene therapy for Medullary thyroid carcinoma using recombinant adenovirus inducing tumor specific expression of inerleukin-12. *Gene Ther* 2002;9:64–74.
- [184] Zatelli M, Luchin A, Piccin D, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors reverse chemoresistance phenotype in medullary thyroid carcinoma by a permeability glycoprotein-mediated mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5754–60.
- [185] Zatelli M, Piccin D, Tagliati F, et al. Src homology-2-containing cell Proliferation in human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2005; 146:2692–8.
- [186] Zhang R, Baunoch D, Degroot L. Genetic immunotherapy for medullary thyroid carcinoma: Destruction of tumors in mice by in vivo delivery of adenoviral vector transducing the murine interleukin-2 gene. *Thyroid* 1998;8:1137–46.
- [187] Zhang R, Degroot L. Gene therapy of established medullary thyroid Carcinoma with herpes simplex viral thymidine-kinase in a rat tumor model: Relationship of bystander effect and antitumor efficacy. *Thyroid* 2000; 10: 313–9.
- [188] Zhang R, Degroot L. An adenoviral vector expressing functional Heterogeneous proteins herpes simplex viral thymidine-kinase and human interleukin-2 has enhanced in vivo antitumor activity against medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:315–25.

- [189] Zhang R, Minemura K, Degroot L. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by a replication-defective adenovirus transducing murine interleukin-2. *Endocrinology* 1998;139:601-8.
- [190] Zhang R, Straus F, Degroot L. Effective genetic therapy of established medullary thyroid carcinomas with murine interleukin-2: Dissemination and cytotoxicity studies in a rat tumor model. *Endocrinology* 1999;140: 2152-8.
- [191] Marx SJ. Molecular genetics of Multiple Endocrine Neoplasia types 1 and 2. *Nature Rev Cancer* 2005 ; 5 : 367-37.
- [192] Manie S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor : function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001 ; 17 : 580-9.
- [193] Santoro M, Carlomagno F, Melillo RM, Fusco A. Dysfunction of the RET receptor in human cancer. *Cell Mol Life Sci* 2004 ; 61 : 2954-64.
- [194] Segouffin-Cariou C, Billaud M. Transforming ability of MEN2A- RET requires activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 3568-76.
- [195] Jain S, Naughton CK, Yang M, Strickland A, Vij K, Encinas M et al. Mice expressing a dominant-negative Ret mutation phenocopy human Hirschsprung disease and delineate a direct role of Ret in spermatogenesis. *Development* 2004 ; 131 : 5503-13.
- [196] Orgiazzi J. Cancers médullaires de la thyroïde: Aspects génétiques. *Annal Endocrin* 2003; 64, 4: 345-349.
- [197] P.Niccoli-Sire, B. Conte-Devolx et le Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Mutations de RET et traitement préventif du cancer médullaire de la thyroïde. *Ann. Endocrinol* 2005 ; 66, 3: 168-175.
- [198] Alvares da Silva A, Maciel RMB, Dias da Silva MR, et al. A novel germ -line point mutation in exon 8 (gly533cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5438-5443.

- [199] Bartsh DK, Hasse C, Schug C, et al. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000 ; 108 : 128-132.
- [200] Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Identification of a novel point mutation in the RET gene (Ala883Thr), which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in homogygous condition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5823-5827.
- [201] Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET prot-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996 ; 276 : 1575-1579.
- [202] Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotypecorrelation in the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 :4112-4145.
- [203] Kameyama K, Okinaga H, Takami H. Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma. *Biomedicine and pharmacotherapy* 2004 ; 58 : 348-350.
- [204] Lecube A, Hernandez C, Oriola J, et al. V804M mutation and familial medullary thyroid carcinoma: report of a large family with expression of the disease only in the homozygous gene carriers. *Surgery* 2002 ; 131: 509-514.
- [205] Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1674- 1680.
- [206] Menko FH, Luijt RB, de Valk IA et al. Atypical NEM2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 393-397. 208 Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. Familial medullary thyroid

- [207] Carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotype- genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3746-3753.
- [208] Pigny P, Bateurs C, Wemeau JL, et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 4: 1700-1704.
- [209] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5658-5671.
- [210] Calender A, Giraud S, Guichard-Rodes S. Recommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affections endocrines à caractère héréditaire. *Ann Endocrinol* 1997 ; 58: 343-344.
- [211] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2003 ; 18 : 320-328.
- [212] P. Niccoli-Sire, B. Conte-Devolx. Tests génétiques des maladies endocriniennes: Place de la génétique moléculaire dans le diagnostic et la prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX)* 2005; 2, 12-19.
- [213] Gilchrist D, Morrish D, Bridge P, Brown J. Cost analysis of DNA based testing in large Canadian families with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Genet* 2004;66:349-52.
- [214] Hyer SL, Newbold K, Harmer C. Familial thyroid cancer: clinical aspects and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:415-9.
- [215] Jonston LB, Chew SL, Trainer PJ, et al. Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:127-36.

- [216] Sanso GE, Domene IM, Garcia R, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002; 94:323-30.
- [217] Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary Thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004; 61:299-310.
- [218] Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN et al. Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003; 134:425-31.
- [219] Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J et al. and the EUROMEN Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1517-25.
- [220] Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/+ gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:468-74.
- [221] Ukkat J, Lorenz K, Hinze R et al. Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex ret germline carriers. *World J Surg* 2001;25:713-7.
- [222] Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, et al. Codon-specific Involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3999-4003.

## REFERENCES DES TABLEAUX:

- [223] Pathology and genetics: Tumors of endocrine organs; WHO classification of tumors series: R.A.Dellelis, R.V.Lloyd, P.U.Heitz, C.Heng; IARC Press: Lyon 2004, 320 pages.
- [224] L. Leenhardt, F. Ménégaux, B. Franc, C. Hoang, S.Salem, M.-O. Bernier, L. Dupasquier-Fédiaevsky, E. Le Marois, A. Rouxel, J.-P. Chigot, L. Chérié-Challine, A. Aurengo. Cancers de la thyroïde. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-008-A-50, 2005, 27p.
- [225] S. Guyétant, C. Bléchet, J.-P. Saint-André. Hyperplasies des cellules C. Ann. Endocrinol., 2006 ; 67 : 1-9.
- [226] J.M. Juliana 1998: [www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino.html](http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino.html).
- [227] Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie Octobre 2007 , 68 : 325-331.
- [228] D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron. Le carcinome médullaire de la thyroïde : les nouvelles approches thérapeutiques. Annales d'Endocrinologie 2007;68 ;37-43.
- [229] C. Do Cao, J-L Wémeau. Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. Endocrinologie/Cancérologie. Presse Méd. 2009; 38: 210-219.
- [230] R. Cohen, H. Bihan, B. Franc. Cancer médullaire de la thyroïde. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2008, 17p.
- [231] P. Niccoli-Sire, B. Conte-Devolx. Néoplasies endocriniennes multiples de type 2. Annales d'Endocrinologie 2007; 68: 317-324.

## BIBLIOGRAPHIE 2 :

- [1] 506 SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 486–516 P673 Les carcinomes médullaires de la thyroïde: expérience du service N.E. Haraj, A. Chadli, S. El Aziz, A. Farouqi (Dr) \* CHU de Casablanca,casablanca.
- [2] Annales d'Endocrinologie 73 (2012) 306  
335<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.245> P097 Cancer médullaire de la thyroïde (CMT): à propos de 21cas N.E.H. Khelil a,\* , S.M. Meghelli a , L. Loudjedi b , N. Berber a Service de médecine nucléaire, faculté de médecine B.-Benzerdjeb, CHU T.-Damerdji, Tlemcen, Algérie b Service de médecine nucléaire, CHU T. Damerdji, Tlemcen, Algérie .
- [3] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the dia-gnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroiddisorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163–8.
- [4] Hahms JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for earlydetection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. Thyroid 2001;11:73– .
- [5] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:338–41.
- [6] Karges W, Dralle H, Raue F, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinomain nodular goiter: german evidenced-based consensus recommendations. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112: 52–8.



- [7] Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.
- [8] Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.
- [9] D’Herbomez M, Leclerc L, Vantyghem MG, et al. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001;311:149–55.
- [10] Motte P, Vauzelle P, Gardet P, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35–54
- [11] Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–8.
- [12] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non-neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:515–9.
- [13] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–21.
- [14] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71.
- [15] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire. *Immunoanalyse Biol Spécialisée* 2003;18:320–8.

- [16] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non- cysteine RET mutations: phenotype/genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746–53.
- [17] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 20[32] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73.05;89:122–9.
- [18] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73.
- [19] Medina-Franco H, Herrera MF, Lopez G, et al. Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer: a therapeutic approach based on selective venous sampling for calcitonin. *Rev Invest Clin* 2001; 53:212–7.
- [20] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 20[32] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73.05;89:122–9.
- [21] Gotthardt M, Battmann A, Hoffken H, et al. 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2004;25:439–43.
- [22] Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7 .

- [23] Scollo C, Baudin E, Travaglini JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–5.
- [24] Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53.
- [25] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;28:22–8.
- [26] Hamy A, Pessaux P, Miraille E, et al. Central neck dissection in the management of sporadic medullary microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:774–7.
- [27] Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890–901.
- [28] Pellegritti G, Leboulleux M, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537–42.
- [29] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:183–6.
- [30] Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5-FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715–8.
- [31] Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763–5.
- [32] Stein R, Chen S, Reed L, et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of Dacarbazine. *Cancer* 2002;94:51–61.

- [33] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a col-laborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705– 11.
- [34] Fromigue J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolisation for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496–9.
- [35] Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multi-variate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:686–90.
- Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007
- [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroide-FRfrPro8686v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroide-FRfrPro8686v01.pdf) 9.
- [36] Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, pronostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139–48.
- [37] Machens A, Gimm O, Ukkat J, et al. Improved prediction of calcitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909–15.
- [38] Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029–34.
- [39] Mirailié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:790–5.

- [40] Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002;26:886–90.
- [41] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998;22:722–8.
- [42] Rieu M, Lame MC, Richard A, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453–60.
- [43] Tamagnini P, Bernante P, Piotto A, et al. Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann Chir* 2001;126: 762–7.
- [44] Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:302–8.
- [45] Cohen R, Campos MJ, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–22.
- [46] Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal F. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077–84.
- [47] Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. *Annales d'Endocrinologie* Octobre 2007 , 68 : 325- 331.
- [48] P56 Cancer médullaire de la thyroïde. Expérience du centre d'oncologie Ibn-Rochd N Bouras. S Lazrak, N Benchekroun, H, Juhadi, S Sahraoui, R Samlali, A Kahlain Centre d'oncologie Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc

- [49]P1-324 Le carcinome médullaire de la thyroïde. À propos de 7cas W. Abid \* , A. Chenitir, I. Nacef, M. Ben Amor, I. Hriga, O. Ben Gamra, S. Zribi, C. Mbarek, A. El Khedim Service d'ORL, hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisi.
- [50] Dr Béatrice Godouet-Getti 2013 Recommandations Américaines 2009, Européennes 2010, Françaises 201.
- [51] The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2010). S.Z. Ali and E.S. Cibas Springer, Baltimore, USA.