

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 72

**CANCERS MEDULLAIRES DE LA THYROÏDE :
EXPERIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE B
A PROPOS DE 10 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Hamza BENSAGHIR
Né le 08 Juin 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : CMT – NEM2 – Calcitonine – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. B. CHAD

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. TAGHY

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

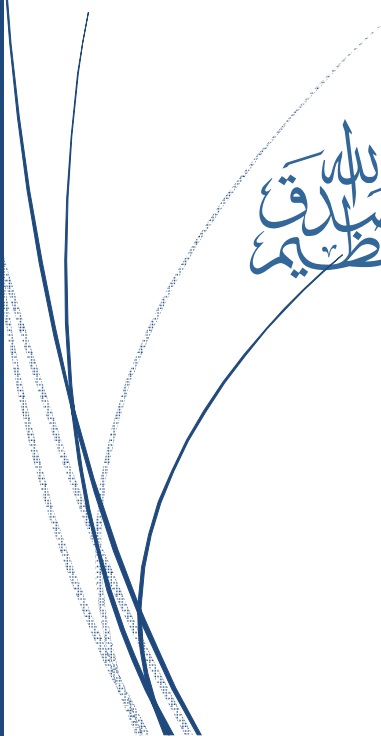
JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. : LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

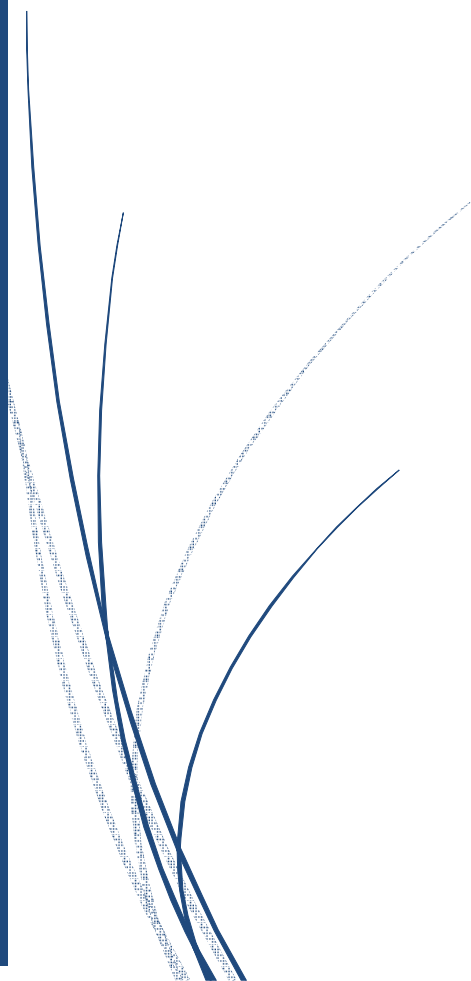
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



A thick dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A medium blue horizontal arrow points to the right, overlapping the vertical bar. The word "DEDICACES" is written in white serif font inside the arrow.

DEDICACES



A ma tendre mère

Mme OUMAMA BELHAJ

Quelles que soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je te porte.

Tu as toujours été le modèle de la sincérité, d'intégrité, de patience et de dévouement pour moi.

Tes prières et tes immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, tu as toujours été une source de force pour moi.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour incomparable et ma forte reconnaissance. J'espère que tu es fière de ce que je suis devenu aujourd'hui.

Puisse Dieu tout puissant, te prête longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse ALLAH, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur et te garde toujours auprès de moi pour éclairer ma voie

A MON CHER PERE
Mr BENSAGHIR YAHYA

Le grand Homme , qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.

A ma très chère sœur Imane et son mari Uthman

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège

A la mémoire de mes grands parents paternels

et mon grand père maternel

A mon extraordinaire Grand-Mère FATIMA TRABELSI

Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager durant ces années ...

Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure d'exprimer ce que tu représentes pour moi.

Pour ton aide si précieuse et ta sympathie, je t'offre ce travail et j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.

A mes chers oncles, A mes tantes,

A mon 'Hbibbi Adnane 'A Anouar

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes chers cousins et cousines,

A Soufiane A Houssam, Yacine et Anas

En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur et succès.

A mes meilleurs

amis Adnane , Younes , Nadir, Wail et Ali .

Mes frères d'armes, qui ont toujours été présents pour moi, pour votre générosité, votre bonté, votre gentillesse. Merci à vous d'être ce que vous êtes .

A MES AMIS ET COLLEGUES

Mouhcine, Amine, Omar, Ayachi, Mariyem, Mehdi, Kawtar, Hamza, Ibtissam, Oussama, Assia, Ahlame, boujemaa, Anass, Btissam et Madida Vous êtes pour moi plus que des amis!

Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte;

Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié qui j'espère durera toute la vie ...

*A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI
OMIS DE CITER*

Je vous fais dédicace de ce travail ...

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont contribué

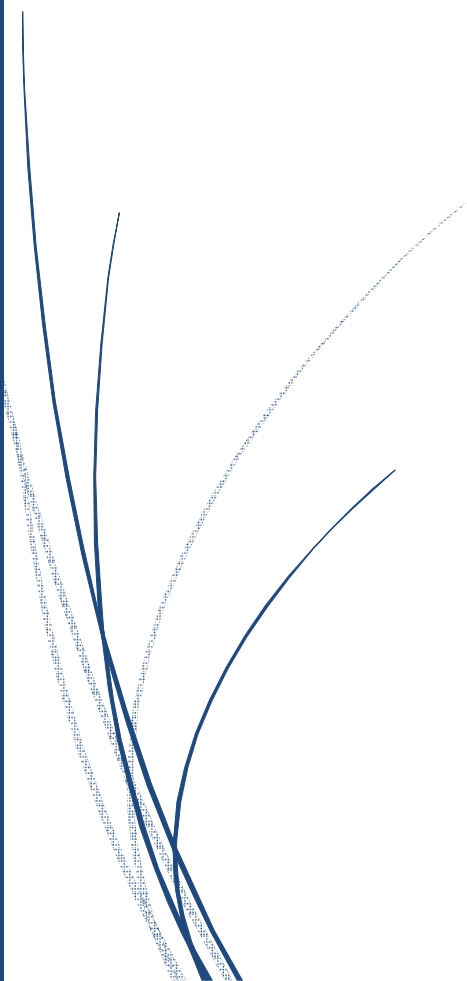
De près ou de loin à l'élaboration de ce travail

A tous mes professeurs du primaire, collège et lycée

A mes maîtres

A decorative graphic consisting of a dark blue vertical bar on the left and a medium blue horizontal arrow pointing to the right, which serves as a background for the title.

REMERCIEMENTS



A notre maître le Président de thèse

Monsieur le Professeur B. CHAD

Professeur de Chirurgie Générale

Vous m'avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant ce travail. Les conseils fructueux que vous m'avez prodigués ont été très précieux, je vous en remercie. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon grand estime et profond respect.

Veillez trouver ici, Professeur, l'assurance de ma reconnaissance et ma profonde admiration.

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur A. TAGHY

Professeur de Chirurgie Générale

Vous avez accepté avec amabilité de juger ce modeste travail.

C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi les membres du jury.

Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent un profond respect et une grande admiration.

Que ce travail soit le témoin de nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre maître et Juge de thèse

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A.JAHID
Professeur d'Anatomie pathologique

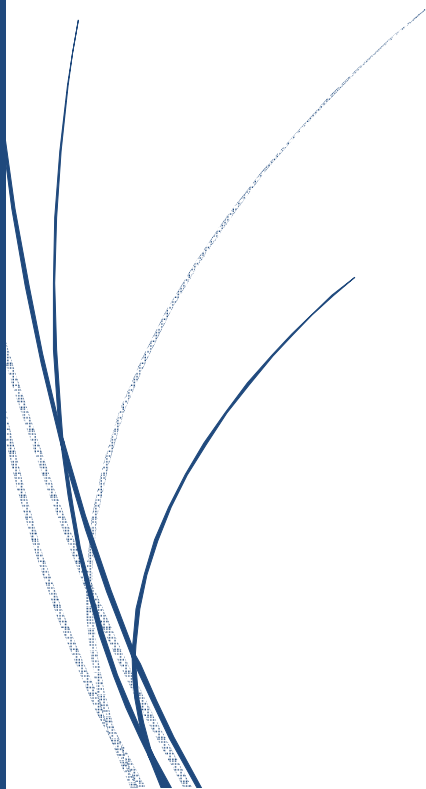
Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations :

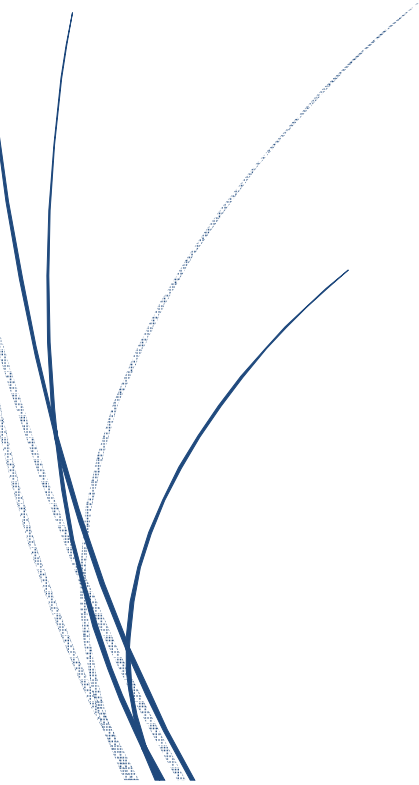
A	: Artère
aa	: Acides aminés
ACE	: Antigène carcinoembryonnaire
ACTH	: Adréno cortico trophic hormone
AEM	: Antigène épithélial de membrane
Ca	: Calcémie
CCN	: Cellule de la crête neurale
CGRP	: Calcitonin-gene-related-peptide
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
CMTF	: Cancer médullaire de la thyroïde 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-simplex virus type 1 thymidine-kinase
IL	: Interleukine
IPP	: Inhibiteurs des pompes á 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 á 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



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1 : Glande thyroïde-situation anatomique (Netter)

Figure 2 : Repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M)

Figure 3 : Vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens endocrines)

Figure 4 : Drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel)

Figure 5 : Thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de Médecine Pierre et marie Curie)

Figure 6 : Physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström)

Figure 7 : Cellule C en immunohistochmie (Stevens, A., Human Histology)

Figure 8 : Solid cell nest (Rios Moreno)

Figure 9 : Cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University)

Figure 10: Carcinome médullaire thyroïdien: aspect que peuvent Revêtir les cellules tumorales

Figure 11: Carcinome médullaire thyroïdien bien limité, coloration HES: Jonction tumeur/tissu sain

Figure 12: Cancer médullaire de la thyroïde après immunomarquage à la calcitonine (CT)

Figure 13: Problème des vésicules thyroïdiennes dans les cancers Médullaires de la thyroïde

Figure 14: Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial

Figure 15: CMT: Formes sporadiques et héréditaires

Figure 16 : Corrélation entre concentration sérique de calcitonine et progression de la maladie.

Figure 17: image montrant l'installation en décubitus dorsal, tête en hyperextension avec intubation orotrachéale et un champ opératoire désinfecté.

Figure 18 : image montrant l'incision arciforme basicervicale

Figure 19 : image montrant l'exposition du plan musculaire sous hyoïdien.

Figure 20 : image montrant l'exposition de la loge thyroïdienne.

Figure 21 : image montrant la dissection du nerf récurrent gauche et de la glande parathyroïde.

Figure 22 : Image montrant une pièce opératoire de thyroïdectomie totale.

Figure 23 : Répartition de nos patients selon la tranche d'âge

Figure 24 : Répartition des patients en fonction du sexe

Figure 25 : Répartition des types histologiques

Liste des tableaux

Tableau 1 : Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules physiologiques et néoplasiques.

Tableau 2 : Étiologies des hypercalcitoninémies ($CT \geq 10$ pg/ml) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Tableau 3 : Classification TNM des cancers de la thyroïde (OMS 2002)

Tableau 4 : Principaux facteurs pronostiques rapportés par la littérature en dehors des mutations RET

Tableau 5 : Récapitulatif des cas cliniques

Tableau 6 : Répartition de nos malades selon l'âge

Tableau 7 : Signes accompagnateurs associées chez nos patients

Tableau 8 : Nombre de nodules thyroïdiens

Tableau 9 : Siège des nodules thyroïdiens

Tableau 10 : Taille des nodules thyroïdiens

Tableau 11 : Répartition des résultats échographiques selon système TIRADS

Tableau 12 : Résultats du bilan thyroïdien chez nos patients

Tableau 13 : Classification cytologique internationale de Bethesda

Tableau 14 : Stadification des patients selon TNM

Tableau 15 : Répartition de la moyenne d'âge et du sex-ratio selon les différentes études retrouvée

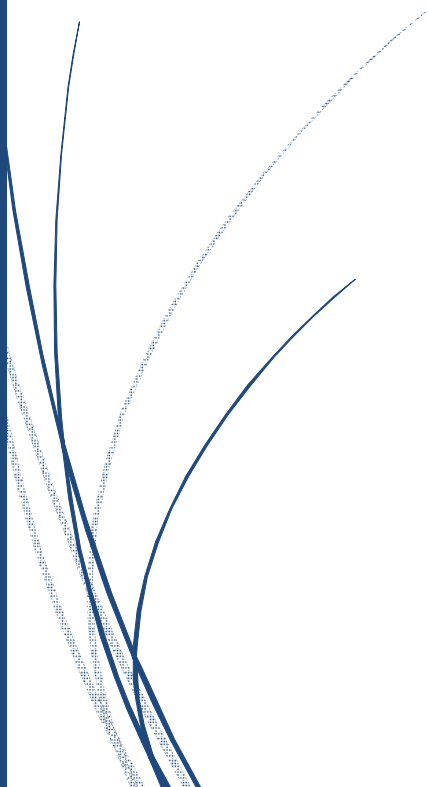
Tableau 16 : Circonstances physiopathologiques d'hypercalcitoninémies

Tableau 17 : Interprétation test a la pentagastrine [184]

Tableau 18 : Classification TNM du CMT



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
I. LA GLANDE THYROÏDE	4
A .Rappel anatomique	4
1. Anatomie descriptive.....	4
a. Morphologie	4
b. Situation	4
c. Moyens de fixité	4
2. Situation et rapports.....	5
a. Axe aéro-digestif.....	5
b. Axe vasculo-nerveux latéral du cou.....	5
c. Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent	6
d. Les parathyroïdes	7
3. Vascularisation et innervation	7
3-1 Artères thyroïdiennes	7
3-2 Veines thyroïdiennes.....	8
3-3 Lymphatiques thyroïdiens.....	9
3-4 Nerfs thyroïdiens.....	11
B .Rappel histophysiologique.....	11
1. Organisation Générale.....	11

2. Cellules folliculaires	12
2-1 Le follicule en microscopie optique.....	12
2-2 Le follicule en immunohistochimie	15
2-3 Le follicule en microscopie électronique	15
2-4 Histophysiologie de la cellule folliculaire.....	15
3. Cellules C	16
4. Vestiges du corps ultimo-branchial	18
5. Variations microscopiques	19
II. LE CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROIDE	20
A .Anatomie pathologique.....	20
1. Caractéristiques générales.....	21
2. Diagnostic de cancer médullaire	22
2-1 Diagnostic histologique du CMT.....	22
a. Cellules	23
b. Architecture	23
c. Stroma	23
2-2- Diagnostic immunohistochimique du CMT.....	24
2-3- Diagnostics différentiels du CMT	25
2-4- Cancers mixtes médullaires et vésiculaires.....	26
3. Diagnostic pré et peropératoire	27
3.1. Cytoponction préopératoire.....	27

3.2. Examen extemporané	28
4. Cancers familiaux	29
4.1 Bilatéralité	29
4.2 Hyperplasie à cellules C (HCC).....	29
4-2-1- HCC néoplasique (ou prénéoplasique)	30
4-2-2- HCC physiologique	31
4-2-3- Formes particulières.....	33
5. Éléments du pronostic	35
6. Microcarcinomes médullaires de la thyroïde (<1cm)	35
B. Aspects épidémiologiques	36
1. Épidémiologie des CMT	36
1-1- Fréquence	36
1-2- Age	37
1-3- Sexe	38
1-4- Formes héréditaires	38
1-5- Formes sporadiques	39
C. Aspects Cliniques	40
1. Formes cliniques	40
1.1 Les formes sporadiques.....	40
1.2 Formes familiales de CMT (NEM2A, NEM2B et CMTF)	41
2. Diagnostic clinique	42

2.1	Anamnèse	42
2.2	Circonstances cliniques de diagnostic	42
2.2.1	La tumeur thyroïdienne.....	43
2.2.2	Les adénopathies cervicales	44
2.2.3	Les métastases	44
2.2.4	Le phéochromocytome	44
2.2.5	L'hyperparathyroïdie	45
3.	Diagnostic paraclinique.....	45
3.1	La biologie.....	45
3.1.1	La Calcitonine	45
3.1.2	Antigène Carcino-Embryonnaire	49
3.1.3	Procalcitonine, katacalcine et CGRP	50
3.1.4	Autres marqueurs.....	50
3.2	Examens morphologiques et dynamiques	51
3.2.1	Échographie.....	51
3.2.2	Scintigraphie.....	51
3.2.3	Autres examens	52
3.3	Bilan complémentaire	52
3.3.1	Bilan à la recherche: NEM II	52
3.3.2	Bilan d'extension.....	53
4.	Traitement du CMT	54

4.1. La chirurgie, le gold standard	54
a- Protocole anesthésique	57
b- Installation du malade	57
c- Incision et décollement cutané	59
d- Exposition de la loge thyroïdienne	60
e- La Lobo-isthmectomie, thyroïdectomie totale	63
f- Fermeture	65
4.2. La radiothérapie externe	66
4.3. Les chimiothérapies conventionnelles.....	66
4.4. Place des thérapies innovantes dans la prise en charge du CMT ..	67
5. Surveillance du CMT	69
III. PRONOSTIC DU CMT	71
ETUDE	74
I. INTRODUCTION.....	75
II. MATERIELS ET METHODES	75
A - Type de l'étude	75
B - Cadre de l'étude	75
C - Période de l'étude	75
D - Population d'étude	75
1- Critères d'inclusion.....	75
2- Critères d'exclusion	76

E - Supports des données.....	76
F - Observations	77
III. RESULTATS ET ANALYSE	101
A- Les données épidémiologiques	101
1- Age	101
2- Sexe	102
B- Les Données cliniques	102
1- Antécédents	102
2- Clinique	103
C- Les Données Paracliniques	104
1- Echographie cervicale	104
2- Radiographie cervico-thoracique.....	105
3- TDM cervico-thoracique.....	105
4- Scintigraphie au Technétium 99m.....	105
5- Bilan biologique.....	106
6- Cyto-ponction thyroïdienne.....	107
D- Résultats anatomopathologiques.....	108
1- Type histologique	108
2- Taille des tumeurs	109
3- Effraction capsulaire	109
4- Extension tumorale	109

a- Métastases ganglionnaires.....	109
b- Métastases à distance	109
E- Traitement	110
1- Moyens	110
1-1 Chirurgie	110
1-1-1 Sur le plan thyroïdien	110
1-1-2- Sur le plan ganglionnaire	110
1-1-3- Complications postopératoires	110
1-2 Traitement adjuvant : Radio-chimiothérapie	111
F- Evolution.....	111
IV. DISCUSSION	111
A- Définition, et épidémiologie	111
B- Diagnostic du CMT	113
1- Clinique	113
2- Marqueur biologique tumoral du CMT	114
3- Le test de stimulation par la pentagastrine (Pg)	116
4- Autres paramètres biologiques	117
C- Diagnostic d'une forme familiale de CMT	117
D- Prise en charge du CMT	118
1- Bilan d'extension	118
2- Moyens	120

2-1- Traitement chirurgical.....	120
2-1-1- Sur le plan thyroïdien.....	120
2-1-2 Sur le plan ganglionnaire.....	120
2-2- Traitement adjuvant : Radio-chimiothérapie	122
3- Autres traitements	122
E- Evolution.....	123
F- Pronostic	124
CONCLUSION	126
RESUME	129
BIBLIOGRAPHIE	133



INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) décrit pour la première fois par Hazard en 1959 se développe à partir de cellules C ou cellules para-folliculaires dérivées de la crête neurale et responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Il représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens primitifs.

Ce cancer a connu un développement important en endocrinologie par la constatation de la sécrétion de calcitonine par Milhaud. En cancéro-génétique par la découverte de l'existence de formes familiales héréditaires par Steiner. En histo-génétique par la découverte de l'existence de certaines associations lésionnelles : les néoplasies endocriniennes multiples.

Ce cancer de nature neuro endocrinienne présente un certain nombre de particularités biologiques et cliniques qui autorisent aujourd'hui la détermination de mesures de prévention primaire et secondaire.

Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de la calcitonine (CT), qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi.

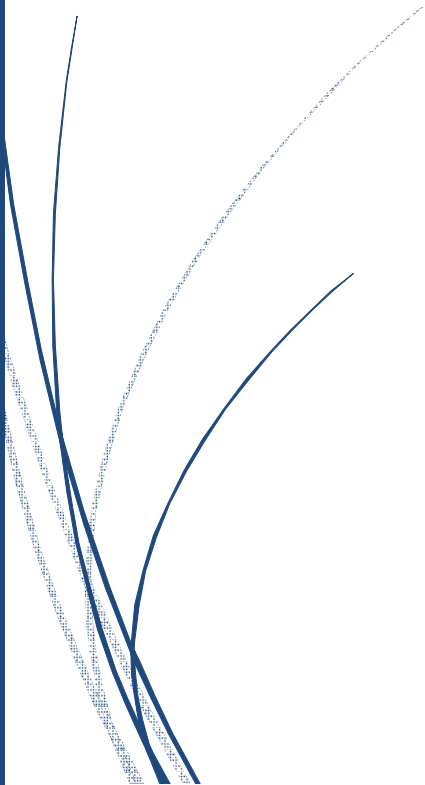
Ce cancer, sporadique dans 70 à 80% des cas et familial pour les 20 à 30% restants, est essentiellement lié à des anomalies du proto-oncogène RET, codant un récepteur à activité tyrosine kinase. Plus d'un quart de ces cancers qui sont de formes familiales s'intègrent dans la néoplasie endocrinienne multiple 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, de dépister les apparentés génétiques à risque.

Une prise en charge précoce et adéquate peut être proposée aux porteurs de la mutation familiale. Toutes ces caractéristiques confèrent aux CMT une importance qui suscite une étude multidisciplinaire.



GENERALITES



I. LA GLANDE THYROÏDE

A .Rappel anatomique [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]

1. Anatomie descriptive

a. Morphologie :

La glande thyroïde (figure1) a la forme d'un papillon. Elle est formée de deux lobes latéraux réunis par un isthme large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H. Elle est de couleur rose tirant sur le rouge clair. Sa consistance est molle, dépressible et friable avec une surface lisse. Une glande thyroïde normale mesure environ 6 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 15 mm d'épaisseur.

b. Situation :

La thyroïde est une glande médiane impaire, située à la face antérieure du cou dans la région sous-hyoïdienne. Elle s'étend du cartilage thyroïde à la partie haute de la trachée, plaquée sur la face antérieure de la filière laryngo- trachéale et débordant latéralement de manière bilatérale. Elle est contenue dans la loge thyroïdienne, limitée en avant par les muscles sterno-thyroïdiens, sterno-hyoïdiens et le chef sterno-mastoïdien du muscle sterno-cléido-mastoïdien, en arrière par la trachée et l'œsophage, latéralement par le fourreau neuro-vasculaire carotido-jugulo-vagal droit et gauche .

c. Moyens de fixité :

La thyroïde est maintenue en place dans le cou par la gaine viscérale et par des ligaments développés aux dépens du fascia périthyroïdien la fixant solidement sur la trachée. Lors de la déglutition, la thyroïde va suivre les mouvements verticaux induits, car elle est solidement amarrée à la filière laryngo-trachéale

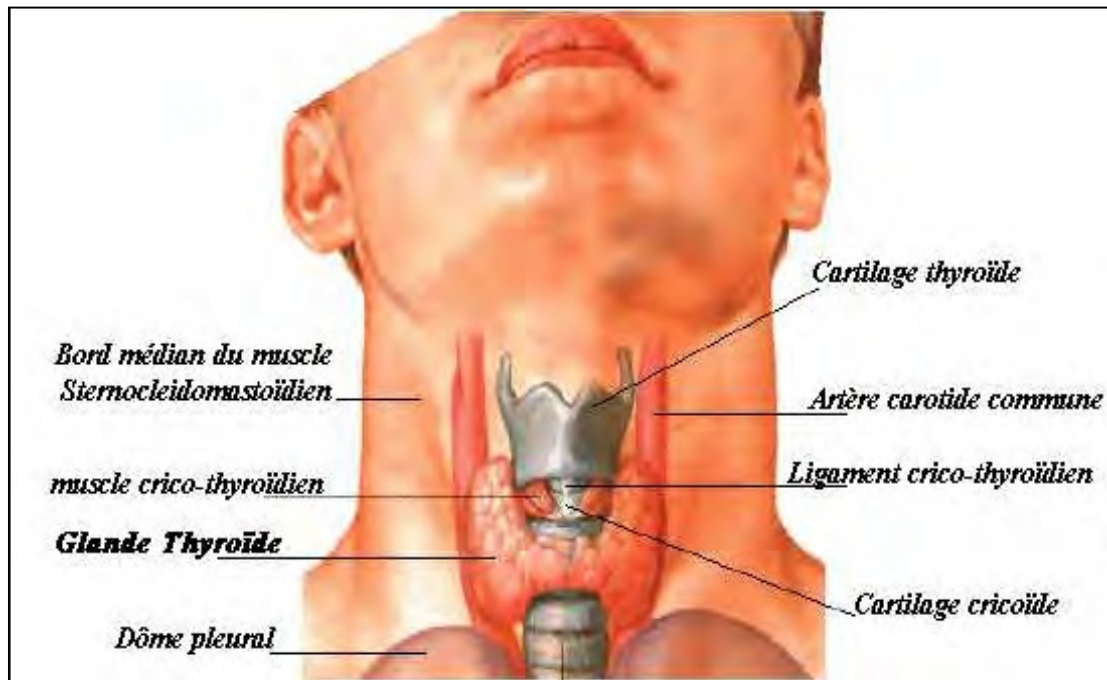


Figure 1 : glande thyroïde-situation anatomique (Netter) [8]

2. Situation et rapports

Ils sont constitués essentiellement par :

a• Axe aéro-digestif

Le corps thyroïde se moule sur les faces antérieures et latérales de cet axe, constitué par le larynx et la trachée en avant et l'œsophage en arrière. La thyroïde enserre la trachée cartilagineuse.

b• Axe vasculo-nerveux latéral du cou

Il forme la limite externe de la loge thyroïdienne. Il entre en rapport avec la face postéro-externe des lobes. Il est composé de :

- L'artère carotide primitive en dedans.
- La veine jugulaire interne en dehors.

- La chaîne lymphatique jugulo-carotidienne située sur la face antéroexterne de la veine.
- Le nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire.
- L'anse du nerf grand hypoglosse.

c· Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent

C'est une branche du nerf vague. Il est en contact avec la partie interne de la face postérieure du lobe latéral du corps thyroïde à droite et avec le pôle inférieur du lobe latéral du corps thyroïde à gauche.

Le récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, mais peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires

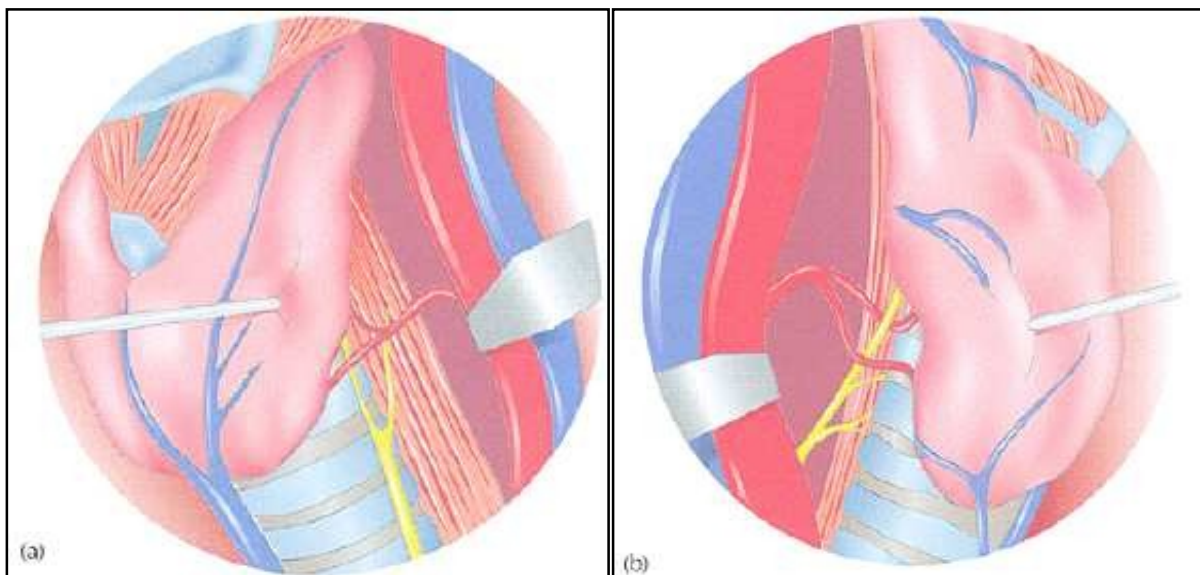


Figure 2 : repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M)

d- Les parathyroïdes

Les parathyroïdes, au nombre de 4; 2 supérieures et 2 inférieures, sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. Elles se présentent sous forme d'un petit amas ocre ou jaune chamois, lisse et brillant, compact ou aplati, et de consistance élastique.

La parathyroïde supérieure est à la moitié de la face postérieure au contact de l'anastomose artériel rétro lobaire, l'inférieure à la face postérieure du pôle inférieur du corps thyroïde, au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent

3. Vascularisation et innervation

3-1 Artères thyroïdiennes

La vascularisation artérielle de la thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante.

L'artère thyroïdienne supérieure :

La plus volumineuse, née de la carotide externe, à la hauteur de la grande corne de l'os hyoïde et se termine dans le lobe thyroïdien en se bifurquant en trois branches : interne, postérieure et externe. Elle donne parfois naissance à l'artère laryngée.

L'artère thyroïdienne moyenne :

Inconstante, naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachiocéphalique et se termine dans l'isthme.

L'artère thyroïdienne inférieure :

Branche la plus interne du tronc bicervico-scapulaire, née de l'artère sousclavière, son trajet est sinueux, elle se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.

Par leurs anastomoses sus-, sous-isthmique et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel péri thyroïdien.

3-2 Veines thyroïdiennes

Elles répondent au schéma de la distribution artérielle et forment à la surface du corps thyroïde le plexus thyroïdien.

Ce réseau se déverse par :

- La veine thyroïdienne supérieure : Parallèle et postérieure à l'artère. Elle se jette dans la veine jugulaire interne, par le tronc thyro-linguo-pharyngo-facial ou directement.
- Les veines thyroïdiennes inférieures : Destinées à la partie basse de la veine jugulaire interne.
- La veine thyroïdienne moyenne : Inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne et est transversale sur un lobe de taille normale.

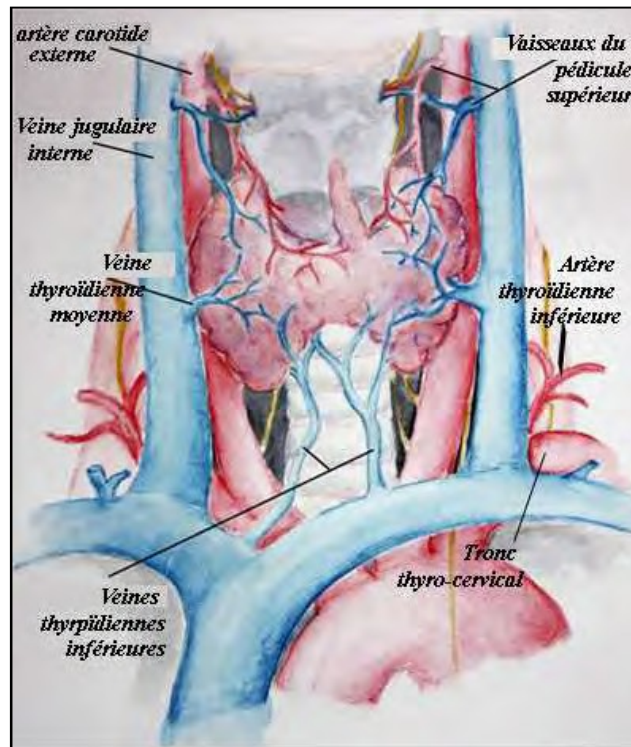


Figure 3 : vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirugiens endocrines)

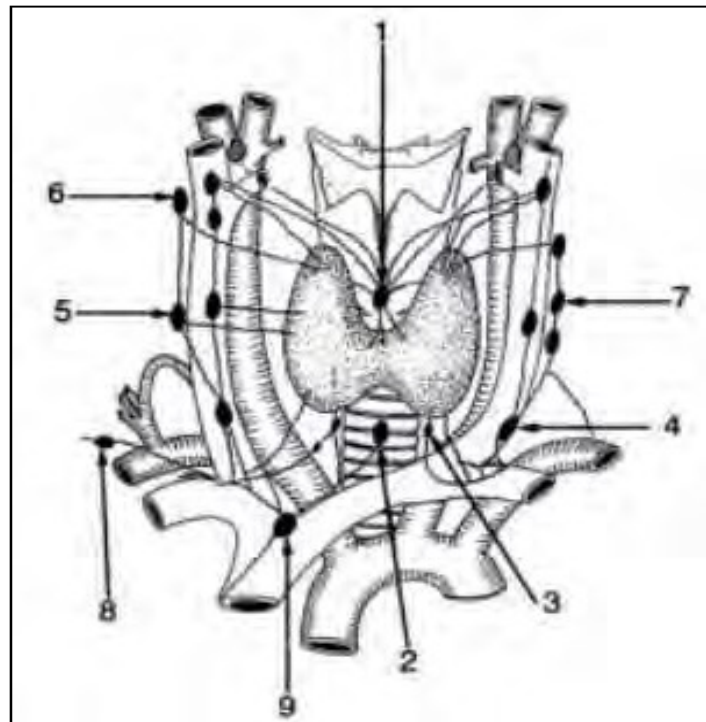
3-3 Lymphatiques thyroïdiens

L'origine de ces lymphatiques se fait au contact des vésicules thyroïdiennes autour desquelles existe un réseau fin serré de capillaires. De ce réseau profond, la lymphe se déverse dans un réseau superficiel sous capsulaire qui s'étend à la surface du corps thyroïde et donne naissance aux troncs collecteurs. Dans l'ensemble ces troncs collecteurs sont satellites des veines thyroïdiennes. Ils confluent à deux groupes ganglionnaires principaux : Les ganglions antérieurs et latéraux de la chaîne jugulaire interne.

Les chaînes récurrentielles : premier relais des ganglions médiastinaux supérieurs et antérieurs

Les vaisseaux lymphatiques supérieurs et latéraux vont aux ganglions de la chaîne jugulaire interne. Les vaisseaux lymphatiques inférieurs et latéraux se jettent dans les ganglions des chaînes récurrentielles et jugulaires internes directement ou après un relais dans les ganglions pré-laryngés et pré-trachéaux.

Ainsi, le drainage est à la fois cervical diffus et médiastinal



- 1- ganglions pré-trachéaux sus- isthmiques ;
- 2- ganglions pré-trachéaux sous- isthmiques ;
- 3- ganglions récurrentiels ;
- 4- ganglions jugulo-carotidiens inférieurs ;
- 5- ganglions jugulo-carotidiens moyens
- 6- ganglions jugulo-carotidiens supérieurs ;
- 7- ganglions spinaux ;
- 8- ganglions sus-claviculaires ;
- 9- ganglions médiastinaux antéro- supérieur

Figure 4 : drainage lymphatique de la thyroïde

3-4 Nerfs thyroïdiens

L'innervation de la glande thyroïde est de nature neurovégétative.

Les nerfs proviennent des plexus sympathiques

Elle est assurée par :

- Le nerf laryngé inférieur ou récurrent
- Le nerf laryngé externe : Il naît de la division du nerf laryngé supérieur au-dessus de la grande corne de l'os hyoïde

B .Rappel histophysiologique

La glande thyroïde est une glande endocrine. Elle est constituée de follicules comprenant :

- Un épithélium composé de thyrocytes (cellules épithéliales) et de cellules C para-folliculaires (dérivées des cellules de la crête neurale).
- Une substance amorphe : la colloïde.

Les thyrocytes et la colloïde interviennent dans la synthèse de la thyroglobuline et des hormones thyroïdiennes, tandis que les cellules C secrètent la calcitonine, hormone intervenant dans l'homéostasie calcique (14).

1. Organisation Générale

La thyroïde humaine est une glande cervicale qui pèse en moyenne 10 à 20 grammes dans des conditions normale [15].

Elle est entourée d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses dans lesquelles cheminent vaisseaux et nerfs et délimitant des lobules. Chaque lobule est composé de 20 à 40 unités morpho-fonctionnelles, des

FOLLICULES. On évalue à 3 millions environ le nombre de follicules dans une thyroïde adulte.

La glande thyroïdienne est très vascularisée et s'accompagne d'un réseau lymphatique lui aussi très riche qui encercle les follicules et relie les 2 lobes en traversant la région isthmique.

L'innervation, de type adrénergique et cholinergique, agit sur la sécrétion thyroïdienne par effets vasomoteurs.

2. Cellules folliculaires

2-1 Le follicule en microscopie optique

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule, structure sphérique, creuse, formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une mince lame conjonctive. Les cellules folliculaires, appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes sont donc disposées en une assise unique. En son centre, on retrouve une lumière contenant une substance visqueuse, la colloïde, sécrétée par les cellules folliculaires [16-22].

Les follicules sont de taille très variables, selon qu'ils sont au repos (200 – 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres). Des cellules folliculaires de forme aplatie traduisent un état d'inactivité, tandis qu'une forme cubique s'observe pour une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde. Une forme cylindrique, plus rare, indique, quant à elle, une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis la colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang.

Le noyau cellulaire est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.

Le cytoplasme est faiblement éosinophile. La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin. La colloïde est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline. En microscopie optique et technique standard, elle est le plus souvent éosinophile homogène. Elle est également colorée par la réaction à l'acide périodique de Schiff (PAS) et par le bleu alcian. A noter que dans les follicules actifs, de petites vacuoles optiquement vides (vacuoles de résorption), s'observent à l'interface entre l'épithélium et la colloïde.



Coupe de thyroïde au repos au microscopie optique (coloration PAS, échelle x 900) :
thyrocyte (exemple : flèches noires), colloïde (astérisque jaune),
vacuole de résorption (cercle noir) et cellule C (flèche blanche)

Figure 5 : thyroïde au repos (microscope optique)

2-2 Le follicule en immunohistochimie

Les cellules folliculaires et la colloïde expriment la thyroglobuline, la tri-iodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la peroxydase avec des anticorps mono- et poly-clonaux correspondants [16]. Les thyrocytes réagissent aussi avec des kératines de faible poids moléculaire, l'antigène épithélial de membrane (AEM), la vimentine [21], et possèdent également des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone [22].

2-3 Le follicule en microscopie électronique

En microscopie électronique, on distingue au pôle apical des cellules folliculaires, de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans la colloïde. Le pôle basal est lui intimement appliqué contre la basale du follicule. Il est déformé par de profondes invaginations qui peuvent remonter jusqu'à proximité du noyau. Les faces latérales, enfin, sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction efficaces, surtout au pôle apical [30].

Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont très développé et caractéristiques de cellules sécrétoires

2-4 Histophysiologie de la cellule folliculaire

La synthèse de la thyroglobuline s'effectue par un mouvement ascendant, du pôle basal vers le pôle apical (mode de fonctionnement exocrine), par assemblage de chaînes polypeptidiques dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux, puis incorporation d'hydrates de carbone pendant le transport vers et dans l'appareil de Golgi.

La thyroglobuline est alors assemblée en vésicules d'exocytose qui sont dirigées vers le pôle apical et déversés dans la colloïde.

L'iodation se produit alors à l'interface pôle apical-colloïde sous l'action de la peroxydase thyroïdienne.

La production de T3 et T4 s'effectue par un mouvement intracellulaire inverse (fonctionnement de type endocrine). La thyroglobuline est captée dans la colloïde sous forme de vésicules d'endocytose, qui sont résorbées dans le cytoplasme, où elles fusionnent avec des lysosomes. La thyroglobuline est alors protéolysée avec libération de T3-T4 ensuite sécrétées au pôle basale [15].

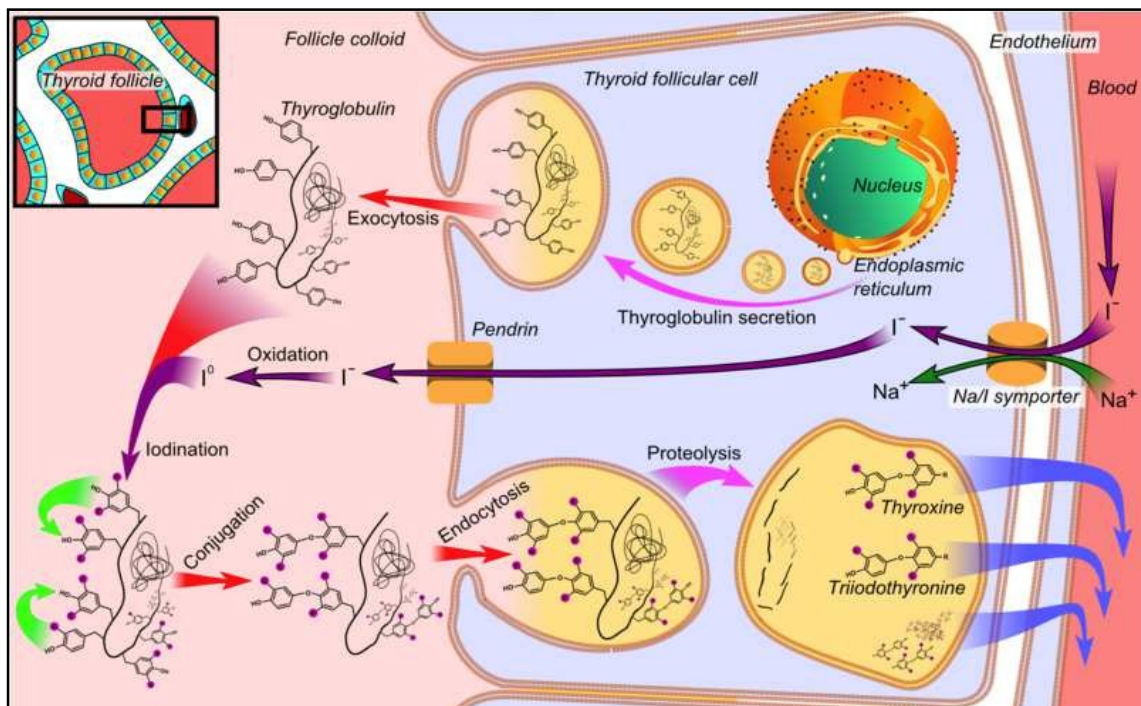


Figure 6 : physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström)

3. Cellules C

Le parenchyme thyroïdien est composé pour 99,9% de cellules folliculaires (thyrocytes ou cellules vésiculaires) et pour 0,1% de cellules C (ou cellules à calcitonine ou encore cellules parafolliculaires, interstitielles ou claires), qui appartiennent au système neuroendocrine diffus.

Leur nombre est plus élevé chez l'homme que chez la femme et augmente en post-natal et plus tard à partir de cinquante ans [24].

Elles sécrètent un polypeptide, la calcitonine (CT).

En microscopie optique, elles sont plus volumineuses que les thyrocytes, situées à l'intérieur du follicule ou en position parafolliculaire, isolées ou en groupe de 3 à 5 éléments, avec un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau ovalaire central .

Les cellules claires sont mieux visualisées par la coloration de Grimélius grâce à leur affinité pour les grains d'argent mais cette technique est actuellement supplantée par l'immunohistochimie. Les cellules C sont positives avec les marqueurs neuroendocrines généraux (chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase) et négatives pour les protéines des neurofilaments. Elles expriment aussi des cytokératines de faible poids moléculaires mais non la vimentine. Enfin, elles sont repérées avec les anticorps anti-calcitonine (CT+) ou anti-katacalcine ou anti-calcitonon-gene-related-peptide [25].



Figure 11 : cellule C en immunohistochimie (Stevens, A., Human Histology)

En microscopie électronique, toutes les cellules C sont visualisées à l'intérieur du follicule (l'aspect parafolliculaire du microscope optique est lié à une incidence de coupe) [17], elles ne sont jamais en contact avec la colloïde.

On retrouve au sein des cellules C des granules neurosécrétoires, formées d'un centre dense aux électrons et d'une membrane basale lipoprotéique, de taille variable, d'environ 250-280nm (granule de type I) ou plus petite de 130nm de moyenne (granule de type II) [23].

4. Vestiges du corps ultimo-branchial

Situés à l'union des tiers supérieur et moyen de chaque lobe, ils sont d'aspect compact ou kystique. Ces amas cellulaires compacts (solid cell nests) sont retrouvés dans plus de 60% des thyroïdes étudiées en coupes sériées et plus fréquemment chez les hommes. Arrondis ou ovalaires, à contours palissadiques, ils sont formés de cellules basaloïdes présentant parfois une différenciation malpighienne, ce qui a pu les faire confondre avec des foyers métaplasiques.

En immunohistochimie, ces amas expriment la cytokératine mais ni la calcitonine, ni la thyroglobuline [26]. C'est à leur contact que l'on retrouve les cellules C. Ils sont tapissés d'un épithélium pluristratifié ou mucipare cilié [27].

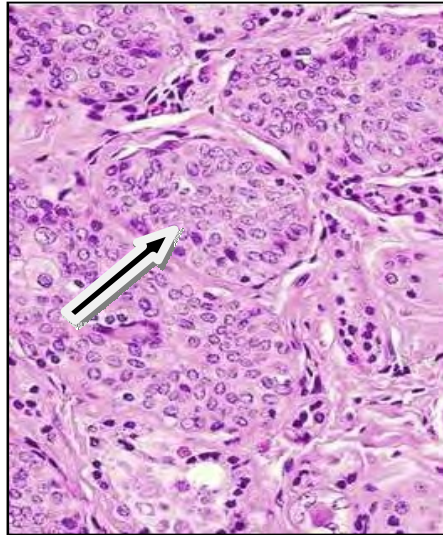


Figure 8 : solid cell nest (Rios Moreno)

5. Variations microscopiques

Les variations microscopiques sont très nombreuses [15]. Il faut surtout citer l'existence de la métaplasie éosinophile (oxyphile) ou cellules de Hürthle ou cellules oncocytaires.

En microscopie optique, c'est une cellule de grand taille, polyédrique à cytoplasme abondant, fortement éosinophile et granuleux, centrée par un gros noyau nucléolé[28]

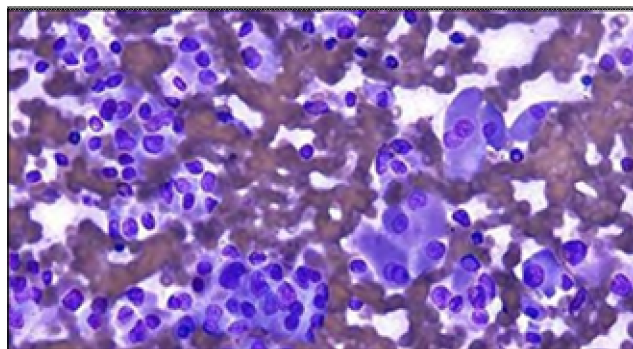


Figure 9 : cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University)

En microscopie électronique, l'aspect granuleux est dû à la présence de nombreuses et volumineuses mitochondries parfois anormales mais de signification obscure. Cet aspect traduit un état d'hyperfonctionnement pour certains auteurs, d'épuisement pour d'autres.

On l'observe dans un grand nombre de conditions pathologiques (Hashimoto, basedow). Ces cellules peuvent aussi être à l'origine de tumeurs bénignes ou malignes.

II. LE CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

A .Anatomie pathologique

En 1959 Hazard, Hawk et Crile [29] 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 [30, 31,32]. La découverte, dès 1993 [33], 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 [34] est : de faire le diagnostic de CMT, de rechercher des arguments en faveur d'une maladie héréditaire et 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 [35].

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 10) des cellules rondes (85 %), polygonales (20 %), plasmocytoïdes, fusiformes (68 %), géantes, claires, oncocytaires (21%), squameuses (3 %), grandes, multinucléées, petites [30, 32]. 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%) [30, 32, 36]. Le stroma est typiquement amyloïde dans près de 80 % des cas. Sa quantité est variable. Son absence n'exclut pas le diagnostic [30]. 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 [30, 32]. Enfin, des cellules de type sus-tentaculaires avec un marquage protéine S100 positive peuvent être présentes [36]. On a décrit la production de mélanine, avec des cellules tumorales HMB45 positives [37]. La production de mucines est fréquente, les formes largement mucosécrétantes rares [30, 38]. De multiples substances neuroendocrines sont retrouvées, ACTH ou autres à ne pas rechercher en routine.

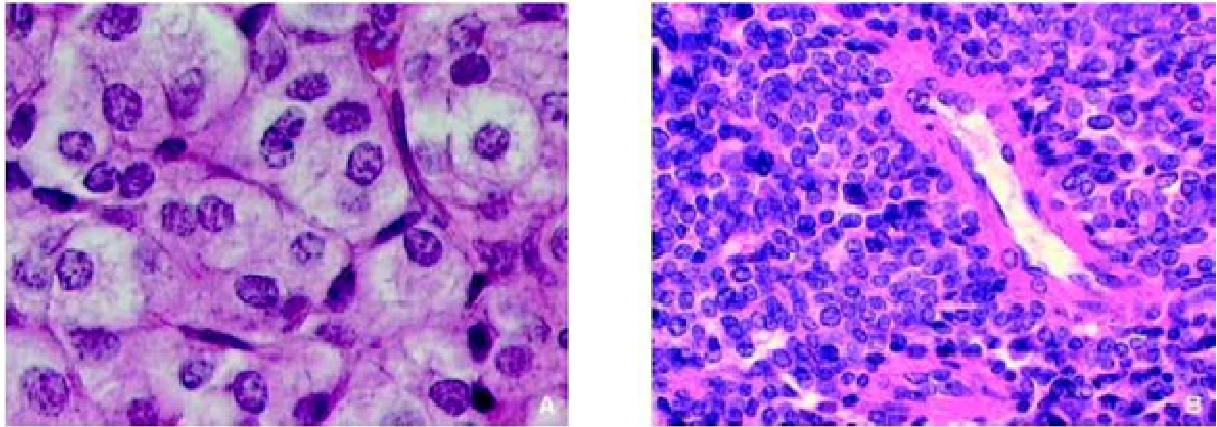


Figure 10: Carcinome médullaire thyroïdien, coloration HES (hématoxyne éosine safran), Images à fort grossissement de l'aspect que peuvent revêtir les cellules tumorales.

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

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

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 [39]. Les vésicules thyroïdiennes encloses dans la tumeur vont faussement l'apparenter à une tumeur vésiculaire et le diagnostic de cancer médullaire va être manqué.

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 multinucléées. La présence d'inclusions nucléaires n'exclut pas le diagnostic de CMT [39,40, 41, 42, 43, 44].

b. Architecture :

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» [40, 43, 44].

c. Stroma :

Particulier, de type amyloïde, ayant fait partie de la description initiale du CMT [45], il est absent dans plus de 25 % des cas [40, 41, 44] 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 [42]), 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 [44].

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. 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. 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 [46]. 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.

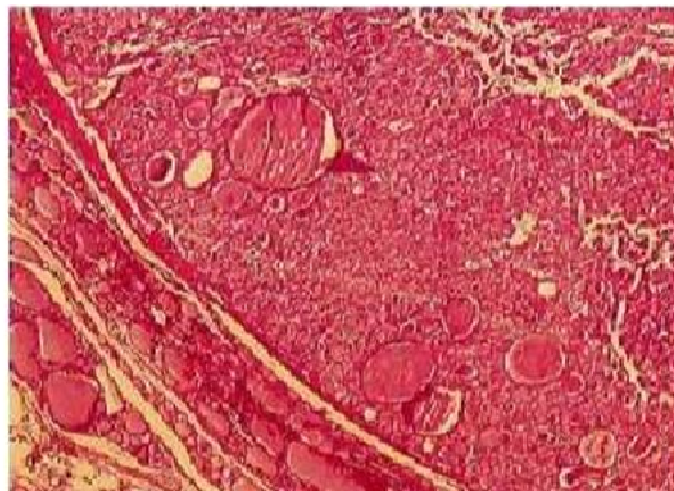


Figure 11: Carcinome médullaire thyroïdien bien limité, coloration HES (hémateïne éosine safran). Jonction tumeur/tissu sain. De nombreuses vésicules thyroïdiennes résiduelles sont encloses à la périphérie de la tumeur. Leur présence ne doit pas faire méconnaître le diagnostic.

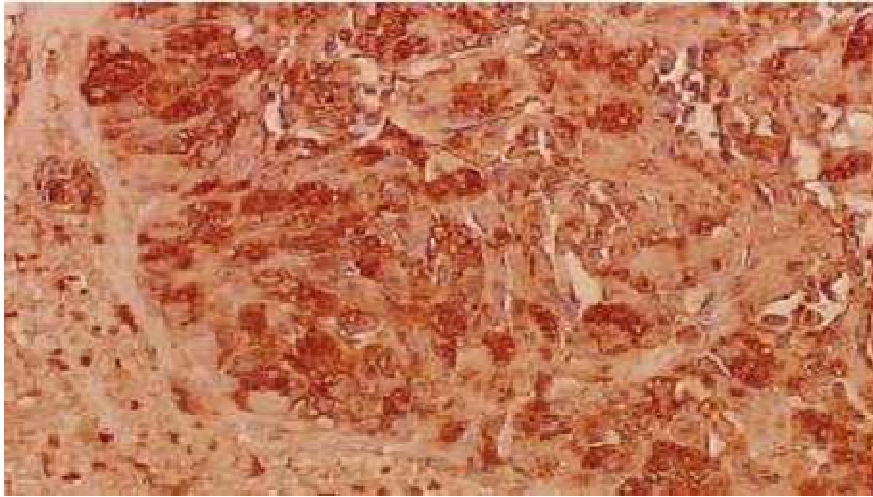


Figure 12: Même tumeur que figure 11 après immunomarquage à la calcitonine (CT) (Oxoïd, France). La positivité intracellulaire de couleur marron de la CT confirme le diagnostic de carcinome médullaire.

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 [44 ,47]. 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, duodénales, voire pancréatiques ou autres... Il n'est pas toujours possible, dans

ces cas, de savoir quelle est la tumeur primitive [47]. 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 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.

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 [47, 48].

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 [30, 49, 50].

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.

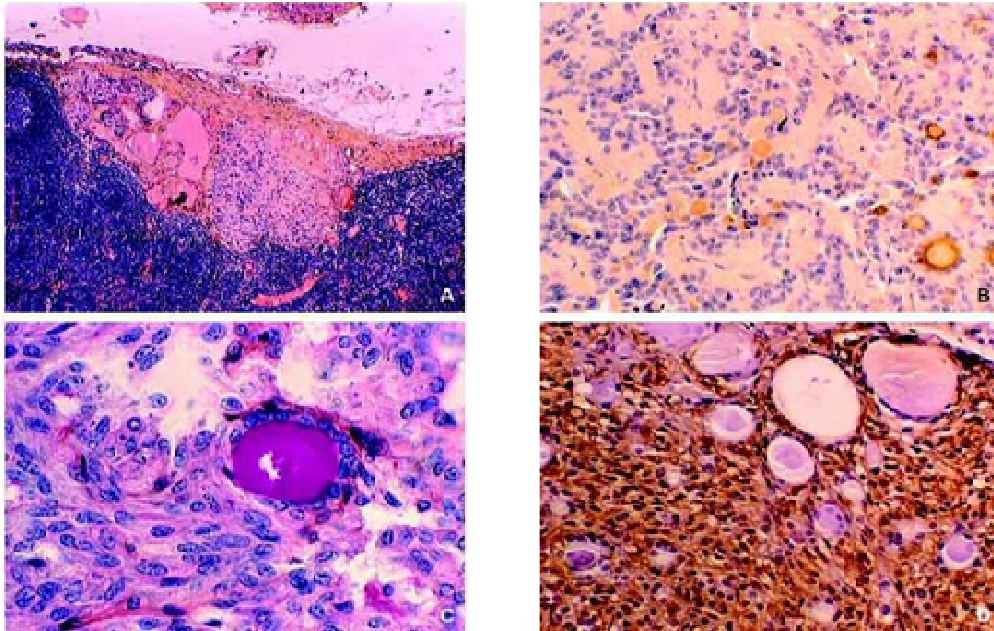


Figure 13: Problème des vésicules thyroïdiennes dans les cancers médullaires de la thyroïde. Dans une métastase ganglionnaire (A, B), on parle de cancer mixte. Dans la tumeur primitive se pose la question de vésicules normales encloses dans la tumeur (C, D).

- A. Hématéine éosine safran.
- B. Immunomarquage à la thyroglobuline (Dako).
- C. Coloration periodic acid shiff (PAS).
- D. Immunomarquage à la calcitonine.

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 [51, 52] 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 [51, 52].

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 [53] 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 [54] ont été préconisés.

3.2. Examen extemporané [55]

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.

4.1 Bilatéralité

La bilatéralité permet de classer correctement 93 % [49] des formes familiales. Une localisation extrathyroïdienne en position ectopique, dans le site de migration du corps ultimobranchial (CUB), est exceptionnelle [56]. Il peut arriver cependant qu'il n'y ait dans l'autre lobe ni autre tumeur ni HCC. Ces situations rares ont été décrites [57] 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.

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) [30, 58]. 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 [58]. 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) [30], et la présence de plus de 40 cellules C/cm² [59]. Certaines HCC dites nodulaires posent un problème d'interprétation avec un micro-CMT débutant [30, 47, 58]. 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 [47, 57].

Ils peuvent en être difficiles à distinguer, lorsqu'ils sont limités à la périphérie de la tumeur, sans foyers au-delà.

La définition de l'HCC est toujours un sujet de débat [30]. 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 [41]. 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 [60] n'admettent le diagnostic d'HCC que lorsqu'elle est suffisamment importante pour être identifiée sur des colorations standards 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) [61]. 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 goîtres, les adénomes ou les carcinomes vésiculaires [47]. 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 [59 ,62,

63]. Dans la série de Guyetant [59], 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) [64, 65, 66], 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) [67] 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 1.:Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules physiologiques et néoplasiques.[216].

	HCC « physiologique »	HCC « néoplasique »
Faible grossissement microscopique	Irvisible	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 thyroétoxicoses ou d'euthyroïdie [67], CMT sporadiques de type « néoplasique » ou « physiologique » (sans mutation du gène RET), HCC « physiologiques » associées à des mutations du gène RET [30, 49, 68]. 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) [49] 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).

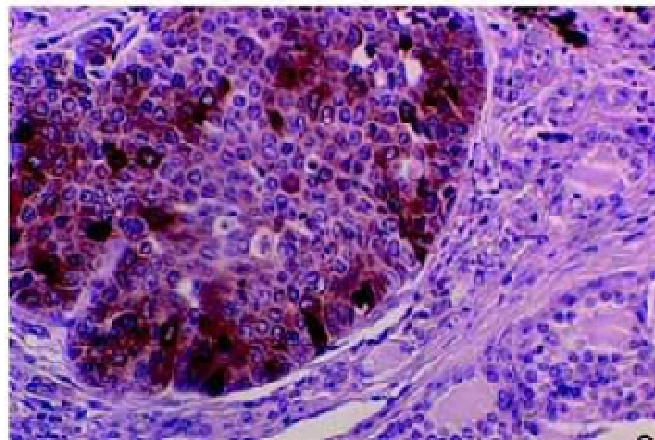
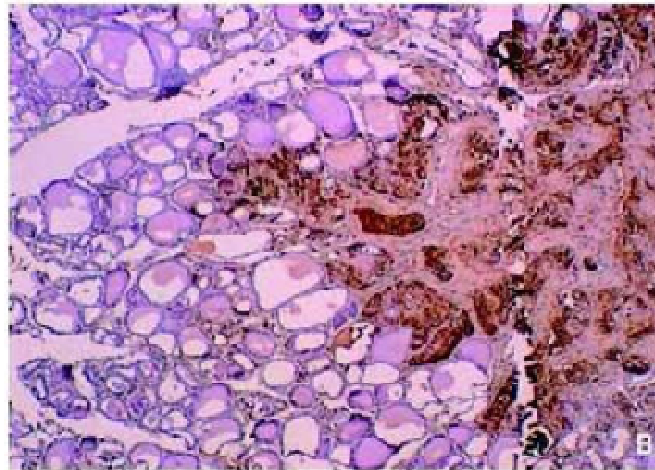
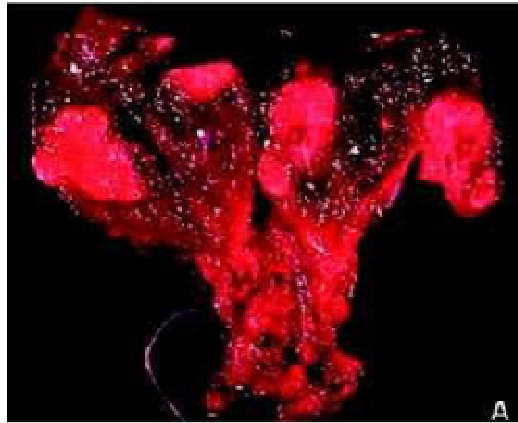


Figure 14: Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial.

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).

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 % [69]

Un contingent oxyphile dominant

Des aspects squameux [42].

Des facteurs plus récents sur des séries plus courtes ont été rapportés comme la présence de nids isolés tumoraux extrathyroïdiens [70].

Un stroma desmoplastique et l'expression de la fibroblast activation protein alpha (FAP-a) et de la tenascine C seraient des marqueurs à risque de métastases ganglionnaires [71].

À l'inverse, les CMT encapsulés que certains auteurs nomment « CMT encapsulé » seraient d'évolution particulièrement favorable [72].

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

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 [30], 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 [30]. Dans certains cas, la lésion est nodulaire, difficile à distinguer d'une HCC nodulaire [30]. Il peut s'agir du cas index d'une maladie familiale. Le risque métastatique ganglionnaire et à distance n'est pas nul [68,73]. Le dosage sérique de la CT en base peut être normal [68, 73].

B. Aspects épidémiologiques

1. Épidémiologie des CMT

1-1- 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 [74] 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 [75] 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 [76] 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 [74,75] ; 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 [77] 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.

1-2- Age

Pour HUNDAHL [78], 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) [47], 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.

1-3- Sexe

Tous les auteurs notent pratiquement une égalité entre hommes et femmes avec légère prédominance féminine (54% de femmes pour MODIGLIANI).[47-79] Sex. ratio ≈ 1 .

1-4- Formes héréditaires [79]

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)

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 [80] et est encore plus rare chez l'enfant (4% des cas pour

DRALLE en 1998 [81]). 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 [82]) 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 endocriniennes multiples.

1-5- Formes sporadiques (figure15)

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.

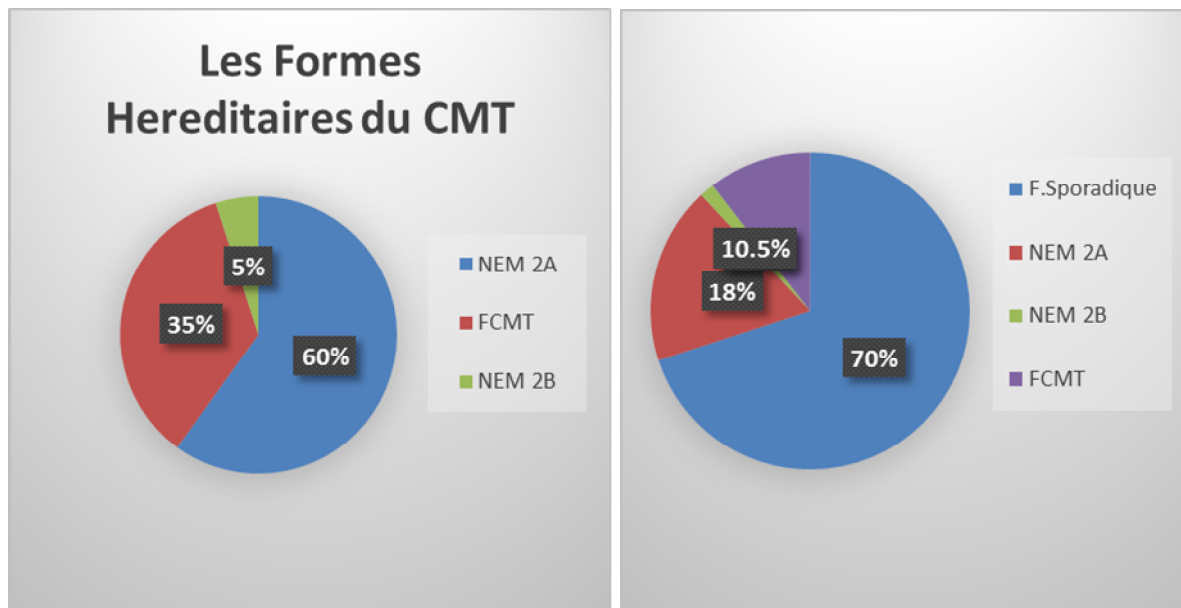


Figure 15 : Formes Sporadiques et Héréditaires des CMT

C. Aspects Cliniques

1. Formes cliniques

Au niveau clinique, différentes expressions de la maladie sont distinguées en lien avec l'origine sporadique ou héréditaire du CMT.

1.1 Les formes sporadiques

Le CMT d'origine sporadique peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. Les patients présentent habituellement un nodule palpable. Des métastases locorégionales sont retrouvées dans 50% des cas et les métastases à distance sont présentes pour 10 à 20% des patients au diagnostic [110]. Le CMT sporadique est généralement unifocal et l'hyperplasie des cellules C peut être présente au même titre que dans la population générale [44;111;112]. Enfin, aucune autre pathologie ne lui est associée de façon systématique.

1.2 Formes familiales de CMT (NEM2A, NEM2B et CMTF)

Dans le cadre des CMT familiaux, trois formes cliniques sont distinguées :

Les syndromes de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A (NEM-2A) et 2B (NEM-2B), et le CMT isolé familial (CMTF).

Les CMT héréditaires, qui dérivent d'une hyperplasie des cellules C, se présentent le plus souvent sous la forme de tumeurs multicentriques et bilatérales (112). La NEM-2A est la forme la plus fréquente (60% des cas de CMT héréditaire), associant un CMT d'apparition précoce (autour de 20-30 ans), un phéochromocytome (10 à 50% des cas, généralement après 10 ans) et une hyperparathyroïdie (10 à 25% des cas, généralement autour de 30 ans) (113). Chez ces patients, la prévalence du CMT est spécifique de l'âge en lien avec la sensibilité de la méthode de détection.

Ainsi, si cette forme clinique de CMT est rarement observée chez les enfants de moins de 10 ans, la pénétrance atteint près de 25% à 13 ans, et environ 70% à 70 ans (110; 114). Il est important de souligner que la probabilité qu'un enfant porteur de l'anomalie génique développe un jour un CMT est de plus de 90%. Le dépistage génétique chez les enfants de moins de 5 ans a permis de réduire ce risque de 50% chez les descendants au premier degré (115).

Le syndrome NEM-2B est plus rare (5% des cas de CMT héréditaire) et se traduit au niveau clinique par un CMT d'apparition très précoce (<10 ans), un phéochromocytome, une ganglioneuromatose et des dysmorphies des muscles et du squelette (syndrome marfanoïde). La NEM-2B est la forme de CMT héréditaire la plus agressive et de très mauvais pronostic (110). Enfin la forme CMTF (35% des cas de CMT héréditaire) est caractérisée par un CMT pur, sans pathologie endocrinienne associée et survient en général plus tardivement autour de 40 à 60 ans.

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... Recherche 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

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 ≥ 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 [65, 83,84].

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 [85]. 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. [86]
- 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 métastases

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 [87].

Les autres métastases sont dans le foie, les poumons, les os et, moins fréquemment, dans le cerveau et la peau [88]. 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 métanéphrines urinaires, plus que des catécholamines plasmatiques.

Le dosage plasmatique de la chromogranine A s'avère être un outil diagnostique intéressant [89]. 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 123I-méta-iodo-benzylguanidine (MIBG), à l'octréotide ou tomographie à émission de positons-scanner (PET-scan) avec différents marqueurs : 11C-métahydroxy-éphédrine, 11C-adrénaline, 11C-di-hydroxy-phénylalanine, 11C- dopamine [90]

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, 99Tc-sesta-MIBI, scanner cervico-médiastinal [34].

3. Diagnostic paraclinique

3.1 La biologie

3.1.1 La Calcitonine

La calcitonine (CT), sécrétée de façon physiologique par les cellules C parafolliculaires, est également produite dans un contexte de pathologie des cellules C, en particulier en cas de CMT [116,117]. Des taux élevés de calcitonine sont observés chez les patients dès le début de la maladie, avec des

concentrations sériques les plus élevées pour les masses tumorales les plus importantes.

Même s'il existe des exceptions et que les taux de CT et la masse tumorale ne sont pas toujours corrélés, la CT est aujourd'hui le marqueur de référence dans le CMT, servant à la fois au dépistage, au diagnostic, au pronostic et au suivi de la maladie [112 ;118].

En effet, la détection de la CT par technique immunohistochimique sur coupes tissulaires est particulièrement importante pour identifier de façon formelle les cellules C et poser le diagnostic de CMT. Le suivi des taux sériques circulants de CT par technique immunométrique, avec ou sans stimulation par la pentagastrine, est essentiel dans la prise en charge des patients [118].

En termes de dépistage, l'intérêt de ce dosage a été démontré pour les formes héréditaires de CMT. En cas de CMT sporadique, si le dosage du taux de calcitonine chez les patients présentant des nodules thyroïdiens a permis d'améliorer de façon incontestable la détection de petites tumeurs, son impact en termes de gain de survie n'a pas été clairement établi et à ce jour aucune recommandation n'a été émise quant à son intérêt en routine. A l'opposé, la valeur pronostique du taux de calcitonine pré et postopératoires chez les patients dont le diagnostic de CMT a été posé est majeure, et permet en particulier de détecter une maladie résiduelle et/ou métastatique.

Le suivi au long cours des patients est quant à lui guidé par la mesure du temps de doublement de la calcitonine dont la valeur est directement corrélée à la survie des patients [93 ;118; 119] (**Fig.16**).

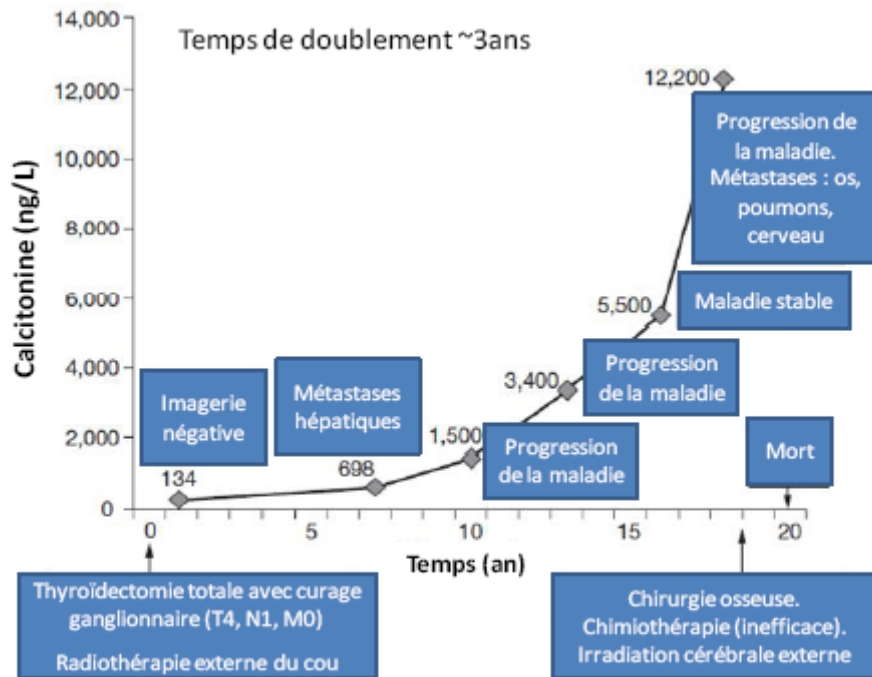


Figure 16 : Corrélation entre concentration sérique de calcitonine et progression de la maladie

(Costante, et al., 2009). La survie des patients atteints de CMT est fortement corrélée au temps de doublement des taux de calcitonine sérique.

Le suivi du taux sérique de calcitonine présente toutefois quelques limites. En effet, s'il n'existe que peu de données concernant la demi-vie de la CT, celles publiées par Fugazzola montrent que la demi-vie de la CT est diphasique et dépendante de sa concentration (entre ~15 et ~40 min à des concentrations physiologiques ; entre ~3 et ~30 h à des concentrations élevées) [77 ;120].

Par ailleurs, il est important de souligner que les taux circulants de CT peuvent être également augmentés en cas de pathologies tumorales autres que le CMT, en particulier en cas de tumeurs carcinoïdes, tumeurs neuroendocrines

digestives et pancréatiques, ou bien encore de cancers broncho-pulmonaires à petites cellules [87; 121].

Une sécrétion excessive de calcitonine peut également s'observer dans les cancers du sein et de la prostate, et dans les myélomes [122; 123].

De plus, une augmentation de CT, généralement modérée, peut survenir en dehors d'un contexte carcinologique, en particulier en cas de prise aiguë d'alcool ou contraceptifs oraux, de grossesse, de traitement par l'oméprazole [124], de thyroïdites chroniques [125; 126], et de pathologies bénignes (insuffisance rénale chronique et hémodialysés [126; 127], hyperparathyroïdie, maladie osseuse de Paget, pathologies hépatiques [128]).

Enfin, des formes circulantes de haute masse moléculaire sont également retrouvées avec des taux élevés dans certaines situations pathologiques telles que la pancréatite aiguë, les infections, les processus inflammatoires et les brûlures (129).

Le principal marqueur biologique de diagnostic et de suivi du CMT, la CT, présente donc tout de même quelques limites en termes de sensibilité, de spécificité, et de cinétique, justifiant la recherche de nouveaux biomarqueurs.

Tableau 2.[217]

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 ? ^a 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
^a Non validé avec les trousses de dosage de la CT monomère actuellement utilisées.	

3.1.2 Antigène Carcino-Embryonnaire

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), produit et sécrété par les cellules C tumorales, est aussi un marqueur protéique majeur dans le CMT. Cette glycoprotéine (*Mr* 180-200 kDa) est également très souvent exprimée dans de nombreux cancers d'histologie variée (poumon, sein, ovaire, digestif...) [130]. Comme la CT, l'ACE peut également être détecté par immunohistochimie sur coupe tissulaire.

L'ACE est par ailleurs dosé par méthode immunoenzymatique et sa valeur est considérée comme pathologique quand supérieure à 5ng/mL [131].

L'évaluation des concentrations sériques d'ACE est utilisée durant le suivi des patients en parallèle à la mesure du taux sérique de calcitonine, des taux élevés ou des augmentations rapides (temps de doublement court) signant la progression de la maladie [132; 133].

3.1.3 Procalcitonine, katacalcine et CGRP

La procalcitonine (PCT), la katacalcine et le CGRP, sécrétés également de façon physiologique par les cellules C, ont été évalués dans le CMT comme marqueur biologique tumoral. La PCT, précurseur de la CT, présente deux avantages par rapport à cette dernière. Sa demi-vie est indépendante de sa concentration et clairement définie *in vivo* entre 20h et 24h, et sa stabilité *in vitro* dans le sérum ou le plasma est excellente [120].

Cependant, à ce jour, malgré quelques travaux qui tendent à montrer un intérêt potentiel de la PCT ou du ratio PCT/CT, sa place dans le diagnostic et le suivi du CMT n'a pas été clairement démontré [120; 134]. Le CGRP et la katacalcine sont également produits en cas de CMT [135] mais le suivi de leur concentration n'a jamais montré d'intérêt chez les patients atteints d'une maladie des cellules C [112 ; 136].

3.1.4 Autres marqueurs

Le CMT sécrète également d'autres peptides, présents ou non de façon physiologique, tels que la chromogranine A (CgA), l'adrénocorticotrophine (ACTH), la somatostatine, la proopiomélanocortine, la corticotropin-releasing hormone (CRH), le peptide intestinal vasoactif (VIP), la neurotensine, des prostaglandines, des kinines, et la sérotonine. Ces peptides sont notamment impliqués dans les effets secondaires associés au CMT, dont la diarrhée et le

syndrome de Cushing. A ce jour, aucun de ces marqueurs ne s'est avéré comparable à la CT en termes de sensibilité et ils ne sont que peu utilisés en clinique [112].

En pratique médicale, la calcitonine reste le marqueur de choix pour la prise en charge des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde.

3.2 Examens morphologiques et dynamiques [91]

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 [91]. 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 [91].

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 2(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 [92]. 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 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 [93].

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.

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 [95,96]. 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 la TDM [94].

4. Traitement du CMT

Les objectifs du traitement du CMT sont :

- Faire une exérèse à visée curative emportant la tumeur primitive et les gites ganglionnaire ce qui permet d'éviter les récurrences locorégionales et générales.
- De traiter l'hypothyroïdie induite par la thyroïdectomie.

4.1. La chirurgie, le gold standard

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 [97, 98]. 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 [87,99].

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 [87,100]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [87,99,101]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [87, 101,102] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques [87, 101,102] 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 [87,101,102].

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 [87, 103,104].

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 [99,105]. 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 [106,107] ; d'autres préfèrent traiter d'abord la surrénale malade, une deuxième intervention pouvant être programmée ultérieurement si la surveillance montre une récurrence contralatérale, d'autant plus que les possibilités d'intervention par cœliochirurgie [108] 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 [98].

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 [106,109]

a- Protocole anesthésique [211] :

Après élimination d'un phéochromocytome L'anesthésie générale avec ventilation contrôlée est la règle. Les techniques d'anesthésie locale ou d'anesthésie péridurale cervicale suspendue ressortent plus de la recherche de prouesses techniques que d'une réelle nécessité.

L'induction est précédée par l'injection d'un bolus de morphinique qui a l'avantage d'inhiber les réactions à l'intubation et de réduire le saignement dès l'incision des plans superficiels.

La curarisation, qui ne se justifie que pour faciliter l'intubation, fera appel de préférence à un curare non dépolarisant de durée d'action brève mais peut être remplacée par un agent d'induction procurant un relâchement glottique suffisant (propofol).

L'entretien de l'anesthésie est habituellement réalisé par les halogénés en circuit fermé. Cette chirurgie est peu réflexogène. La réinjection de bolus de morphinique, fondée sur l'apparition de signes cliniques (tachycardie, élévation tensionnelle) sera évitée en fin d'intervention pour permettre le retour en ventilation spontanée, lors de la fermeture, ainsi qu'une extubation rapide permettant un contrôle en laryngoscopie directe de la mobilité des cordes vocales avant le réveil total du patient.

b- Installation du malade [211] :

Le malade est installé en décubitus dorsal. Sa tête est surélevée par rapport au corps grâce au proclive, calée en parfaite rectitude par une têtère ou par un simple anneau en caoutchouc, et défléchie par un billot transversal placé sous les épaules. Celles-ci sont abaissées au maximum pour dégager la base du cou.

La désinfection du champ opératoire ne doit pas utiliser de produit iodé susceptible de perturber les épreuves scintigraphiques ou thérapeutiques ultérieures à l'iode radioactif.

Deux champs roulés sont coincés de part et d'autre du cou afin d'éviter une souillure des cheveux, de la nuque, ou du dos. La position de la tubulure reliant le respirateur artificiel et la sonde d'intubation doit permettre au premier aide de faire face au chirurgien, et au second, de se placer à la tête de l'opéré. La mise en place des champs opératoires stériles doit prévoir l'accès aux aires ganglionnaires cervicales.

Au plan instrumental, la boîte comprend les instruments habituels de la chirurgie cervicale que peuvent utilement compléter de fines pinces à griffes de Leriche, un écarteur automatique de Joll, et surtout une pince à coagulation bipolaire. On peut conseiller l'utilisation de lunettes loupes durant la thyroïdectomie. Si un monitoring du nerf récurrent est prévu, on demandera au médecin anesthésiste d'éviter les curares ou autres paralytiques.



Figure 17: image montrant l'installation en décubitus dorsal, tête en hyperextension avec intubation orotrachéale et un champ opératoire désinfecté. [215]

c- Incision et décollement cutané [211] :

Le tracé de l'incision arciforme, à concavité supérieure, est dessiné au crayon dermographique ou à l'aide d'un fil de soie appuyé avec force, dans un pli naturel de flexion du cou, un à deux travers de doigt au-dessus de la fourchette sternale.

Généralement plus l'incision est basse, meilleur en est le résultat esthétique. Deux ou trois scarifications perpendiculaires à ce tracé permettront une coaptation fidèle des berges lors de la fermeture. L'accès aux aires ganglionnaires cervicales doit être prévu en prolongeant latéralement l'incision si nécessaire.

Peau, tissu cellulaire sous-cutané et peaucier sont incisés sur une longueur variant de 5 à 10 cm. Le lambeau supérieur est libéré à la surface des veines jugulaires antérieures et remonté au-delà du bord supérieur du cartilage thyroïde. En effet, la dissection de certaines pyramides de Lalouette nécessite un accès à la membrane thyrohyoïdienne.

L'aponévrose cervicale superficielle doit être respectée. Si les muscles soushyoïdiens sont exposés durant l'élévation du lambeau, des adhérences postopératoires peuvent provoquer des plissures cutanées lors de la déglutition. Si l'incision cervicale est basse, le décollement du lambeau inférieur jusqu'au bord supérieur du sternum est rarement nécessaire.

Latéralement, le bord antérieur du sterno-cléido-mastoïdien est dégagé par l'incision de l'aponévrose cervicale superficielle au bistouri à main ou à la pointe entrouverte des ciseaux, jusqu'en regard du pôle supérieur du corps thyroïde. Il est de bonne routine chirurgicale de border le champ opératoire par

deux petits champs fixés à l'aide d'agrafes métalliques aux berges de l'incision ce qui, d'une part, minimise les risques de contamination et d'autre part, complète l'hémostase des tranches de section. L'exposition peut être maintenue soit par un écarteur automatique placé aux pôles supérieur et inférieur, soit en fixant le lambeau supérieur au champ opératoire supérieur en prenant soin de ne pas marquer la peau du menton. Celle-ci pourra donc être protégée par une compresse.

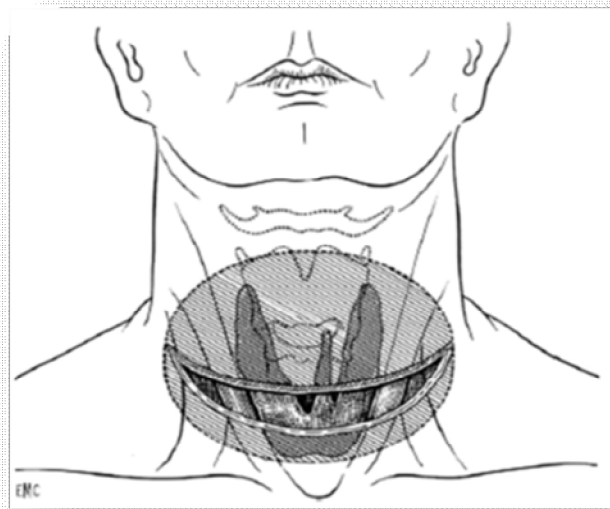


Figure 18 : image montrant l'incision arciforme basicervicale [214]

d- Exposition de la loge thyroïdienne [211] :

Une bonne exposition de la loge thyroïdienne est le meilleur garant d'une chirurgie thyroïdienne de qualité. Elle n'impose nullement la section systématique des muscles sous-hyoïdiens. La réclinaison latérale de ces muscles à l'aide d'écarteurs de Farabeuf permet l'exposition et le dégagement de la plupart des goîtres.

La ligne d'accolement des aponévroses cervicales superficielles et moyennes est incisée au bistouri depuis l'angle supérieur du cartilage thyroïde jusqu'à la fourchette sternale. L'opérateur et l'aide soulèvent cette ligne d'accolement de chaque côté à l'aide d'une pince à disséquer de façon à parfaitement maîtriser son ouverture sans risque de léser les tissus sous-jacents. Cette ligne, dite blanche car avasculaire, est en réalité croisée par les veines anastomotiques des deux jugulaires antérieures qu'il faut lier préalablement. La réclinaison latérale des sterno-cléido-hyoïdiens fait apparaître les fibres musculaires des sternothyroïdiens, étalées sur la face superficielle du corps thyroïde. La face profonde de ces muscles est décollée de la glande sous-jacente, au doigt ou aux ciseaux, puis chargée par le grand côté de l'écarteur de Farabeuf.

Classiquement, l'espace décollable compris entre sternothyroïdien et corps thyroïde est avasculaire, occupé par de fins tractus fibreux disposés en toile d'araignée qui se tendent lors de la progression du décollement et se laissent aisément déchirer. Il n'est pas rare, cependant, de voir de fins vaisseaux se tendre entre glande thyroïde et face profonde des muscles sternothyroïdiens. Il est capital de les repérer et de les coaguler afin d'éviter un hématome postopératoire inattendu. Ce décollement doit être mené jusqu'au bord externe de la glande.

En cas de pathologie thyroïdienne invasive, la face profonde des muscles sous-hyoïdiens peut être adhérente aux lobes thyroïdiens. Dans ces cas précis, on ne dissèque pas les muscles sous-hyoïdiens de la glande thyroïde. Ils sont sectionnés au-dessus et en dessous des zones d'adhérence et sont réséqués en monobloc avec la glande thyroïde. Ce temps peut rencontrer un obstacle

important bien qu'inconstant : la veine thyroïdienne moyenne qui se jette directement dans la veine jugulaire interne. Sa ligature soigneuse libère le bord externe de la glande jusqu'à l'axe trachéoesophagien.

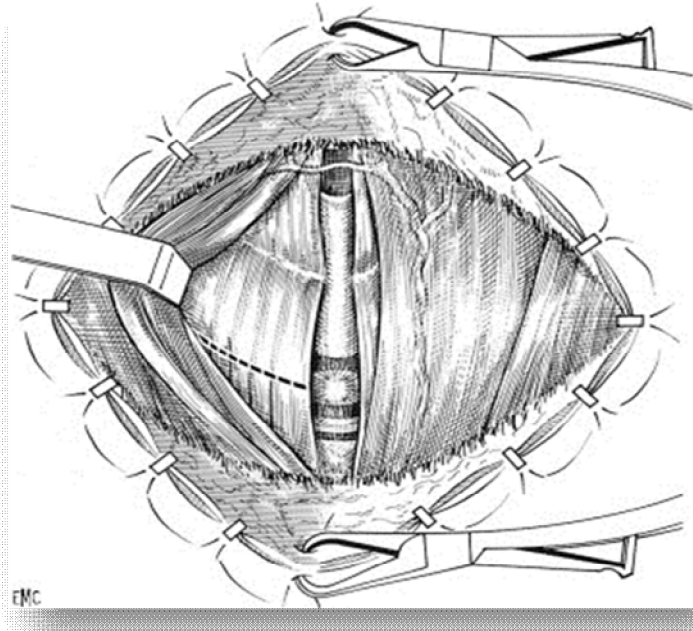


Figure 19 : image montrant l'exposition du plan musculaire sous hyoïdien. [214]

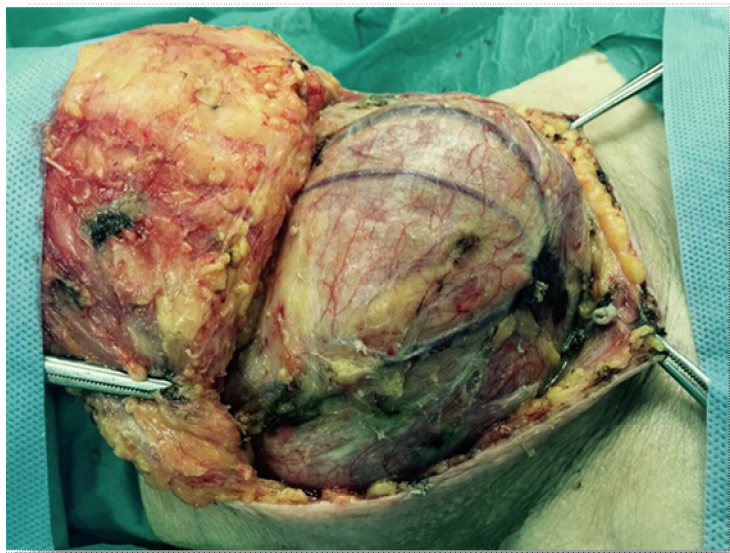


Figure 20 : Image montrant l'exposition de la loge thyroïdienne. [215]

e- La Lobo-isthmectomie, thyroïdectomie totale :

Ces deux interventions sont traitées simultanément, la thyroïdectomie totale ne diffère de la loboisthmectomie que par sa bilatéralité.

La lobo-isthmectomie se déroule en 4 temps, qui peuvent être réalisés dans des ordres différents en fonction des habitudes du chirurgien et des lésions de la thyroïde [212, 213] :

- La libération du pôle inférieur nécessite qu'on soulève celui-ci délicatement, afin d'exposer de proche en proche les grosses veines thyroïdiennes inférieures et les artérioles au contact du parenchyme thyroïdien. Ces hémostases doivent être prudentes si on n'a pas préalablement recherché le récurrent. C'est également dans cette région qu'il faut être vigilant quant à la situation de la parathyroïde inférieure. Sa vascularisation doit être préservée.

- La libération du pôle supérieur doit libérer le sommet du lobe de ses attaches artérielles (artère thyroïdienne supérieure), et de ses veines, sans léser le nerf laryngé externe. Pour cela, ses vaisseaux seront disséqués et ligaturés un à un, en commençant par les vaisseaux antéro-internes. On préservera autant que possible la branche postérieure de la trifurcation de l'artère, car bien souvent la vascularisation de la parathyroïde supérieure en dépend.

- La recherche du récurrent et sa dissection au bord externe du lobe nécessite attention, minutie et rigueur de dissection. La veine thyroïdienne moyenne est d'abord liée, puis on libère les nombreux tractus fibreux de la région de l'artère thyroïdienne inférieure qui doit être repérée pour faciliter la découverte du nerf :

- A droite, le nerf est recherché dans l'axe de la bissectrice formée par la trachée d'une part et l'artère thyroïdienne inférieure d'autre part.

- A gauche, il est retrouvé dans le dièdre trachéo-oesophagien, avec un trajet beaucoup plus vertical. Une fois le nerf repéré, il est disséqué avec délicatesse jusqu'à son entrée dans le larynx

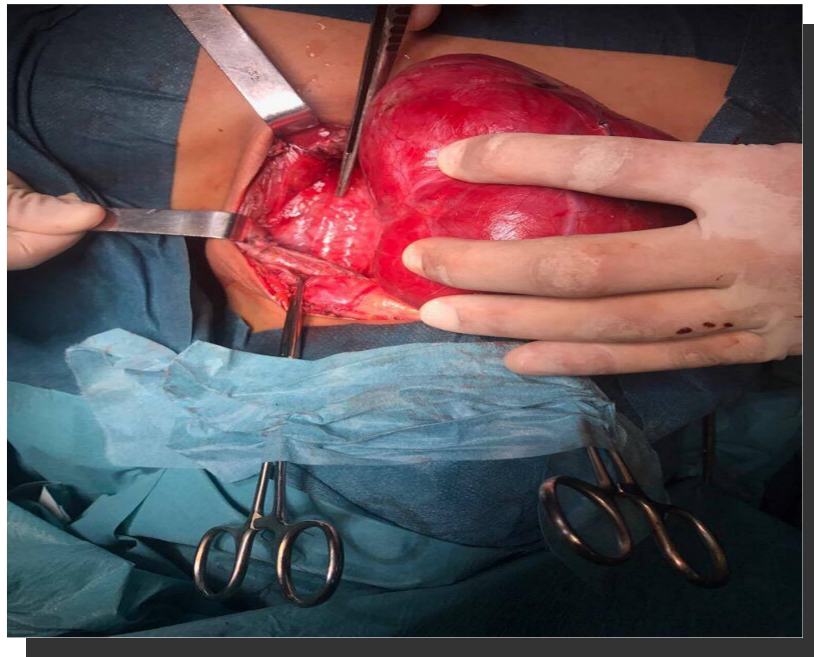


Figure 21 : image montrant la dissection du nerf récurrent gauche et de la glande parathyroïde. [215]

Le lobe peut alors être décollé sans risque. Cependant tout chirurgien peut se trouver face à des situations où ce repérage par la technique classique est difficile.

Dans ce cas, il est préférable avant d'entreprendre la dissection de la face latérale et postérieure du lobe, de rechercher le nerf récurrent à sa pénétration dans le larynx, qui constitue un point fixe insensible aux modifications

morphologiques induites par la pathologie thyroïdienne. Cette identification est appelée la dissection rétrograde du nerf récurrent.

La fermeture reconstituera tous les plans musculaires sectionnés, le plan du peaucier et le panicule adipeux sur la ligne médiane.

Figure 22 : Image montrant une pièce opératoire de thyroïdectomie totale. [215]

L'irrigation du lit opératoire au sérum tiède visualise les points hémorragiques et en facilite l'hémostase élective. On peut alors demander au médecin anesthésiste de bien vouloir réaliser quelques ventilations à pression positive de manière à démasquer un saignement veineux occulte. Le lavage final de la loge de thyroïdectomie se fait à l'aide d'un antiseptique non iodé.

Le drainage n'est pas spécifiquement nécessaire durant la chirurgie de la thyroïde sauf en cas de section des muscles soushyoïdiens et lorsqu'un volumineux goitre a été réséqué. La mise en place d'un ou de deux drains aspiratifs du type JostRedon se fait alors en les faisant sortir dans la région présternale médiane ou dans l'alignement de la cicatrice en prenant soin de ne pas transfixier la veine jugulaire externe. Ces drains seront laissés en place 2 à 3 jours afin de favoriser l'évacuation des hématomes et l'application des différents plans.

La réfection des plans musculaires et aponévrotiques doit être soignée. Après suppression de l'hyper extension cervicale, la fermeture de la cicatrice s'effectue par suture :

- soit de la peau en un ou deux plans, à points séparés, aux agrafes ;
- soit au surjet intradermique ;
- soit par des points séparés résorbables sous-cutanés puis des Steri-Strip® sur la peau placés perpendiculairement à la cicatrice.

4.2. La radiothérapie externe

La radiothérapie externe du cou et du médiastin est réalisée chez les patients présentant des taux élevés de calcitonine après chirurgie. Si elle peut diminuer le risque de récurrence, l'impact de la radiothérapie reste toutefois limité en termes de survie globale (137; 138).

4.3. Les chimiothérapies conventionnelles

Les métastases à distance, présentes dans 7 à 23% des cas dès le diagnostic de CMT, et les formes récurrentes de CMT, détectées dans 35 à 65% des

patients avec des taux de calcitonine élevés dans les 10 ans suivant la chirurgie, ne peuvent être guéries par la chirurgie.

Différents protocoles de chimiothérapies conventionnelles ont été évalués chez ces patients au cours de ces 25 dernières années mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (139; 140; 141; 142). Les patients bénéficiaient alors de traitements palliatifs visant à améliorer leur qualité de vie mais pas leur survie (143). Des chimiothérapies plus récentes, telles que les taxanes, la gemcitabine et l'irinotécan ont également fait l'objet de quelques évaluations qui, jusqu'à présent, n'ont pas mis en évidence une efficacité clinique malgré quelques résultats précliniques intéressants (144; 145; 146; 147; 148;149).

Les faibles taux de réponse et les réponses partielles et de courte durée associés à ces chimiothérapies dites conventionnelles, soulignent la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, en particulier pour les patients en phase métastatique. Il est important de noter que la progression naturellement lente du CMT tend à privilégier l'émergence de traitements assurant une survie sans progression longue et une bonne qualité de vie.(143).

4.4. Place des thérapies innovantes dans la prise en charge du CMT

La meilleure compréhension de la biologie des tumeurs, tant au niveau de la tumeur que de son environnement, a permis le développement de nouvelles thérapies plus rationnelles et plus spécifiques, en particulier des molécules de synthèse telles que les inhibiteurs d'activité tyrosine kinase (ITK). Ainsi de nombreux ITKs à spectre large, ciblant RET et des récepteurs de l'angiogenèse dont VEGFR-2, sont en cours de développement, en particulier le vandetanib, le sunitinib et le cabozantinib (xl-184) dont les premiers résultats précliniques et cliniques sont prometteurs (143 ;150; 151; 152).

L'inhibition de l'angiogenèse, une cible majeure en cancérologie, pourrait participer à l'efficacité clinique de ces traitements en jouant sur les cellules endothéliales (153; 154; 155; 156). Très peu d'inhibiteurs spécifiques de l'angiogenèse ont été évalués en clinique dans le CMT.

Notons tout de même que le Pazopanib (Votrient®), ciblant VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β , et c-kit est en cours d'évaluation dans un essai de phase II (156; 157). La voie de l'EGFR, identifiée comme potentiellement impliquée dans le développement du CMT, est également ciblée en clinique.

Quelques anticorps ont fait l'objet d'un développement clinique. On notera en particulier l'anticorps anti-ACE couplé à l'Y90 (Yttrium), l'anticorps bispécifique dirigé contre l'ACE et l'acide diéthylentriaminepentacétique (ADTP) et d'un anticorps anti-ADTP couplé à de l'iode 131 dont les effets se sont avérés modestes (143; 158; 159). Enfin, des associations entre cette radioimmunothérapie (RIT) et des stratégies antiangiogéniques ont également été testées en préclinique montrant une augmentation de l'efficacité de la RIT suite au prétraitement par le bévacizumab (147; 159). D'autres thérapies ciblées ont fait l'objet d'études précliniques et participent actuellement à des essais cliniques seuls ou en association, en particulier le bortezomib, inhibiteur du protéasome, le 17AAG ou tanespimycine, un inhibiteur de la protéine HSP90, le vorinostat ou acide suberoylanilide hydroxamique et le panobinostat ou LBH589, deux inhibiteurs des histones deacétylases, ou bien encore le temsirolimus et l'everolimus, des inhibiteurs de mTOR (160;161;162;163;164)

La place de l'immunothérapie dans la prise en charge thérapeutique du CMT est limitée.

L'interféron α et les analogues de la somatostatine (Octréotide – Sandostatine®) n'améliorent les diarrhées associées à la maladie que de façon inconstante et transitoire. L'interféron α 2a ou l'IL-2 n'ont pas montré d'efficacité clinique (165).

L'immunothérapie à base de cellules dendritiques n'a pas encore démontré son intérêt et est toujours en cours d'évaluation. (166; 167). La thérapie génique dans le CMT a suscité de nombreux espoirs mais son développement en clinique est inexistant. Quelques stratégies ont tout de même montré, en préclinique, des résultats prometteurs. Parmi celles-ci citons les dominants négatifs transférés par adénovirus (150), et l'acide tetraiodothyroacétique (Tetrac) et les nanoparticules de Tetrac (168).

En conclusion, si la chirurgie reste le traitement de référence pour les formes localisées, les formes localement avancées ou métastatiques, de pronostic péjoratif, étaient avant le développement des thérapies moléculaires ciblées dans une impasse thérapeutique. De façon générale, on constate que parmi ces nouveaux traitements anticancéreux, les ITKs à spectre large, ciblant RET et des récepteurs de l'angiogenèse, sont les plus prometteurs en clinique. Par ailleurs, on observe que de plus en plus d'essais évaluent des associations thérapeutiques de thérapies moléculaires entre elles et/ou avec des chimiothérapies conventionnelles. L'ensemble de ces nouveaux traitements et de ces associations puisent leur rationnel dans des études précliniques, développées sur des modèles cellulaires et animal.

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 [92]. 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 patentes. Il s'agit toutefois d'une chirurgie délicate obtenant des résultats médiocres [63,109].

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 [92]. 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.

III. 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 [97]. Des chiffres voisins ont été donnés par Kebebew et al. [98] : 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) [97, 98], 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 [97]

Tableau 3 [218]

Classification TNM des cancers de la thyroïde (OMS 2002)		
T	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
N	pN1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (ganglions prétrachéaux paratrachéaux, préaryngés)
	pN1b	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et /ou médiastin)
M	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance
R	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 [98] ou le stade seul [97] 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 [89]. Après l'intervention, la normalisation de la CT basale et stimulée prédit un pronostic excellent (97,7 % de survie à 10ans). 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 [98].

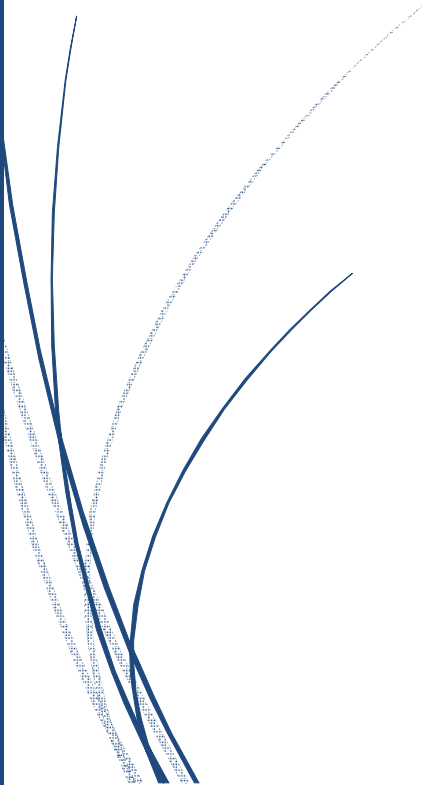
Il faut rappeler que de nombreux autres facteurs ont été indiqués, notamment l'élévation des taux de l'ACE, le rapport procalcitonine/CT élevé, un temps de doublement des taux de CT inférieur à 6 mois notamment, ou d'autres facteurs de mauvais pronostic .

Tableau 4 : Principaux facteurs pronostiques rapportés par la littérature en dehors des mutations RET. [219]

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.		



ETUDE



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 [99]. 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. MATERIELS ET METHODES

A - Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et comparative.

B - Cadre de l'étude

Elle a été menée dans le service de chirurgie < B > du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

C - Période de l'étude

Elle s'est déroulée sur une période de 20 ans, de 1997 à 2017.

D - Population d'étude

1- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients qui ont été hospitalisés pour prise en charge d'un Carcinome Médullaire de la thyroïde et dont les résultats des examens paracliniques ou les comptes rendus

anatomopathologiques étaient en faveur de ce Cancer, et ceci durant la période entre 1997 et 2017.

2- Critères d'exclusion

Les dossiers incomplets ou non retrouvés n'ont pas été retenus pour l'étude.

E - Supports des données

Les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, anatomopathologiques et évolutives ont été recueillies à partir :

- Des dossiers médicaux.
- Des registres de compte rendus opératoires.
- Des registres d'hospitalisations.
- Des fiches d'anesthésie.
- Des comptes rendus d'étude anatomopathologique.
- Du service de chirurgie de l'Hôpital Avicenne de Rabat.

Nous essaierons d'exposer les différentes observations de nos malades dont les résultats seront confrontés à ceux de la littérature ultérieurement.

F - Observations

Observation N° 1

Il s'agissait de Mme T.B âgée de 65 ans, admise pour une dyspnée sévère avec cyanose en rapport avec un goitre volumineux.

A l'examen clinique, ce goitre était dur, indolore, fixe, et associé à de nombreuses adénopathies satellites. Il n'y avait pas de signes de dysthyroïdie.

Image montrant le goitre volumineux de notre patiente [215]



La radiographie pulmonaire montrait une forte déviation trachéale vers la droite.

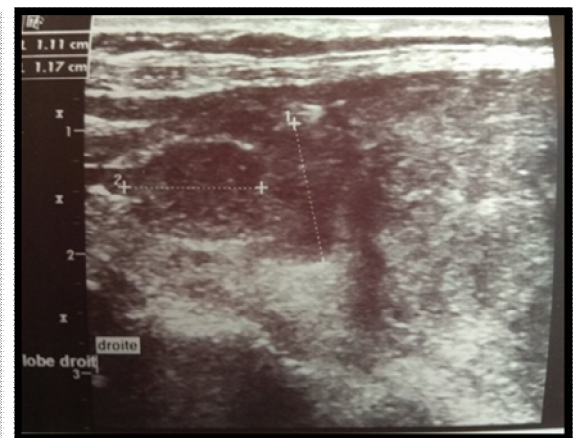
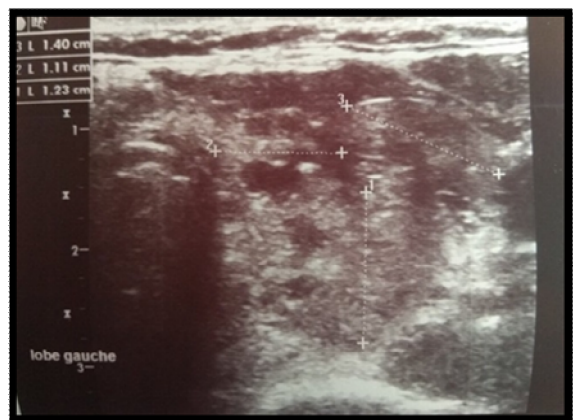
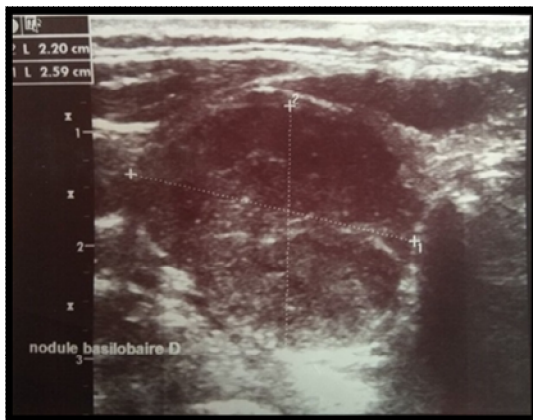
En peropératoire, il s'agissait d'un processus tumoral de la thyroïde envahissant la trachée, l'œsophage et les muscles avoisinants.

Une Thyroïdectomie totale élargie a été réalisée avec trachéostomie. Les suites opératoires étaient marquées par des crises de tétanie.

A l'étude anatomo-pathologique il s'agissait d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

Le recul postopératoire était de 10 ans.

Echo cervicale montrant un goitre multi-hétéro-nodulaire



Observation N° 2

Il s'agit de Mme N.B âgée de 54 ans, ayant subi une isthmolobectomie pour nodule bénin de la thyroïde, elle consultait 3 ans après pour goitre récidivant avec dyspnée et dysphagie.

Son examen clinique attestait d'une tuméfaction cervicale antérieure de 6 cm de diamètre, indolore, dure et fixe.

Le geste chirurgical avait consisté en une réduction tumorale devant la présence d'un magma tumoral de la thyroïde qui englobait l'œsophage, la trachée et les tissus voisins.

L'étude histologique de la pièce opératoire était en faveur d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

Une radiothérapie externe avait été réalisée, cependant dès la deuxième séance d'irradiation (soit deux mois après l'intervention) la patiente décédait dans un tableau de détresse respiratoire sévère, avec œdème cervical diffus.

Echo cervicale montrant un goitre hétéro-nodulaire diffus droit

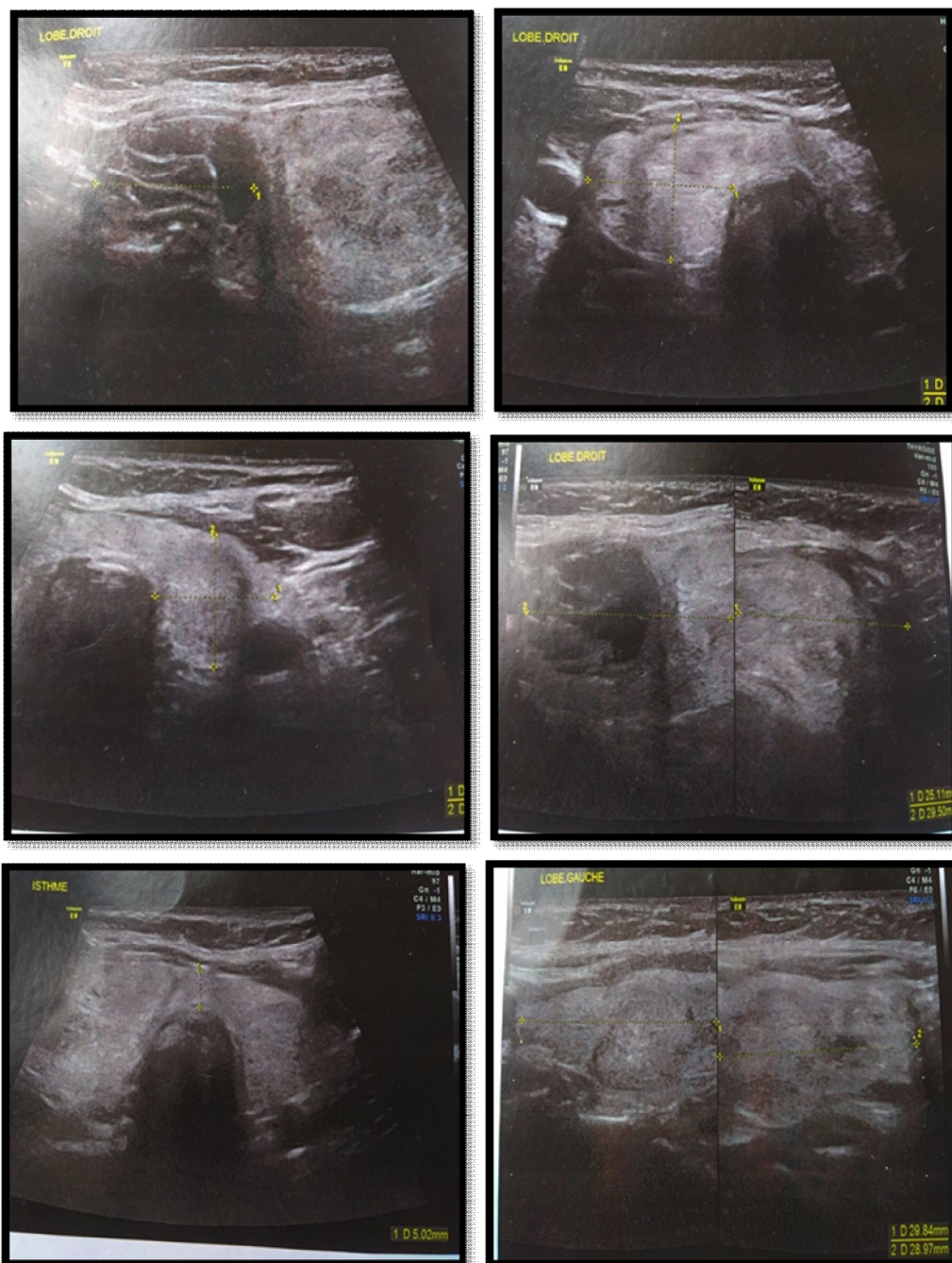


Observation N° 3

Il s'agissait de Mme K.L âgée de 60 ans ayant un goitre endémique depuis dix ans. Elle s'est présentée pour dyspnée laryngée, palpitations et thermophobie.

Le diagnostic de goitre multi-hétéro-nodulaire toxique a été retenu sur des critères cliniques, biologiques et scintigraphiques.

Echographie cervicale montrant un goitre multi-hétéro-nodulaire :



En per opératoire, il s'agissait d'une masse blanchâtre de la thyroïde, d'allure tumorale avec envahissement des muscles sternothyroïdiens et sternocleïdohyoïdiens.

Une thyroïdectomie totale élargie aux muscles envahis a été réalisée.

L'histologie de la pièce de thyroïdectomie montrait un carcinome Médullaire non mature.

La patiente a été ensuite référée pour radiothérapie.

Vingt quatre mois après l'intervention, la patiente décédait des suites d'une récurrence tumorale cervicale et de métastases pulmonaires multiples.

Observation N° 4

Il s'agissait de Mme F.T âgée de 46 ans. Cette patiente présentait un goitre depuis sept ans avec dyspnée laryngée, mais n'avait pas de signes de dysthyroïdie.

L'examen du cou découvrait un nodule de 5cm du lobe gauche de la thyroïde, dur et indolore sans adénopathies cervicales associées.

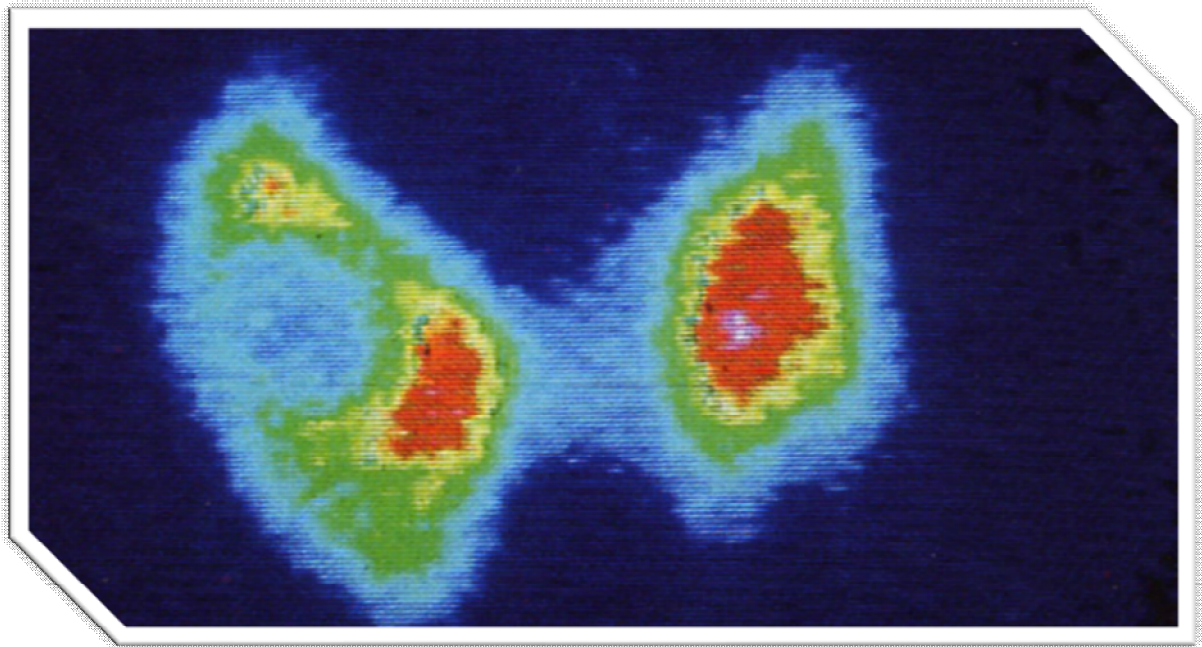
Ce nodule était froid à la scintigraphie et hétérogène à l'échographie.

Une cytoponction à l'aiguille fine ramenait des cellules malignes.

L'étude histologique de la pièce opératoire de thyroïdectomie totale concluait à un carcinome médullaire mature.

La malade a été suivie en consultation pendant trente six mois puis a été référée au service d'endocrinologie .

Scintigraphie montrant un nodule froid



Observation N° 5

Il s'agissait de Mr A.A âgé de 21 ans célibataire, originaire et habitant Salé.

Il présentait comme antécédents des épigastralgies et était connu porteur d'un syndrome de Zollinger-Ellison (SZE), il s'est présenté dans un premier temps au service de Chirurgie B pour prise en charge d'un SZE.

L'examen biologique révélait une hypergastrinémie associée à une élévation de la PTH (169pg/ml (la normale étant comprise entre 10 et 55 pg/dl)), et au bilan morphologique (TDM abdominale , Echographie cervicale et Scintigraphie de la Parathyroïde) on avait trouvé deux tumeurs abdominales gastriques et pancréatiques et un nodule parathyroïdien Gauche.

Le diagnostic de gastrinome associé à un nodule parathyroïdien avait été retenu. Le patient avait alors bénéficié d'une résection tumorale (résection du nodule parathyroïdien Gauche et résection du gastrinome pancréatique et de la tumeur de la petite courbure gastrique).

Pièce opératoire de l'adénome parathyroïdien G



A l'étude anatomo-pathologique il s'agissait d'un aspect histologique en faveur d'une tumeur neuroendocrine à triple localisation.

Plus tard, le patient avait été revu et admis pour dyspnée, dysphagie et douleur au niveau de la région cervicale

Le diagnostic de goitre multi-hétéro- nodulaire a été retenu sur des critères cliniques et échographiques.

Le patient avait bénéficié d'une thyroïdectomie totale.

L'étude anatomo-pathologique de la pièce de thyroïdectomies concluait à un carcinome médullaire de la thyroïde.

Le patient avait été référé au service d'endocrinologie pour suivi.

Observation N° 6

Il s'agissait de Mme G.R âgée de 28 ans célibataire, originaire et habitante Salé.

La patiente avait été admise pour la prise en charge d'un goitre.

La symptomatologie remontait à l'âge de 10 ans par l'installation progressive d'un goitre avec retard staturo-pondéral. La patiente n'avait consulté qu'à l'âge de 24 ans où elle était suivie au service d'endocrinologie pour hypothyroïdie primaire, sous 50u de LT4.

La patiente se plaignait de céphalées et de douleurs au niveau de la loge thyroïdienne Gauche ainsi que de signes de compression à type de Dysphagie et de dyspnée.

A l'examen général la tension artérielle (TA) était à 90/60 mmHg, les conjonctives décolorées, le pouls à 98b/min, la température à 37.8 et un retard staturo-pondéral.

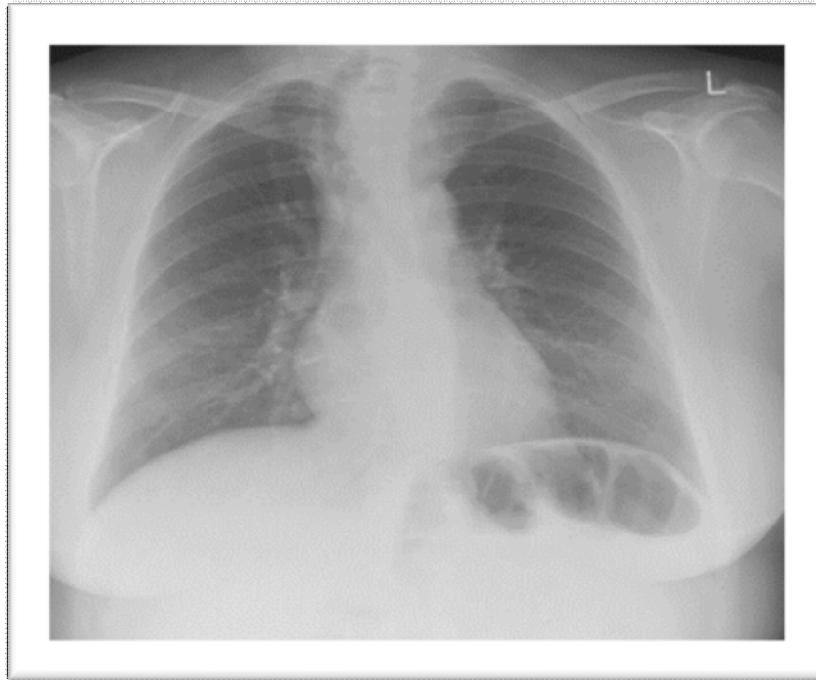
L'examen cervical trouvait un important goitre occupant les deux lobes jusqu'à la face latérale du cou avec turgescence des veines jugulaires. Le reste de l'examen somatique était sans autres particularités.

Sur le plan biologique, l'hémogramme montrait une anémie hypochrome microcytaire (avec une hémoglobine à 9,9g/dL), l'ionogramme était normal, sur le plan thyroïdien la TSHus étant inférieure à 0.10mUI/.

L'échographie cervicale montrait un énorme goitre multihétéro-nodulaire hétérogène plus important du côté Gauche responsable d'un refoulement de l'axe vasculaire jugulo-carotidien en dehors, l'isthme augmenté de taille mesurait 34 mm.

La Radiographie thoracique montrait une déviation trachéale vers la droite avec élargissement médiastinale.

Rx Thoracique montrant une déviation trachéale vers la droite en rapport avec un goitre volumineux



La patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale puis était référée au service d'endocrinologie pour suivi.

L'étude anatomo-pathologique trouvait un Carcinome Mixte à différenciation médullaire et vésiculaire de la thyroïde.

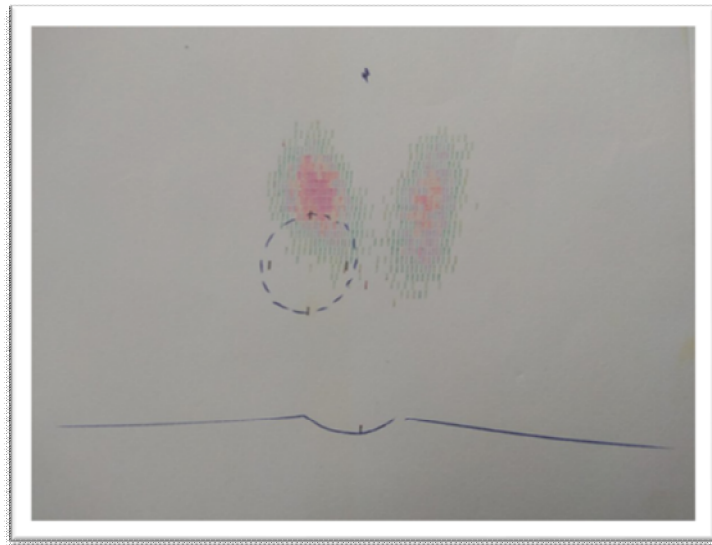
Observation N° 7

Il s'agissait de Mme R.N âgée de 35ans mariée et mère de quatre enfants originaire et habitante Sidi Slimane.

La patiente qui avait été admise pour la prise en charge d'un nodule thyroïdien, ne présentait aucun antécédent notable.

Le début de la symptomatologie remontait à quatre mois de son admission (09/2006) par la constatation d'un nodule au niveau de la région cervicale antérieure sans signe de compression ni de dysthyroïdie. La patiente avait consulté à titre externe et avait bénéficié d'une scintigraphie qui a révélé la présence d'un gros nodule thyroïdien froid amputant la base du lobe droit, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

Résultats de la scintigraphie thyroïdienne de la patiente



L'examen clinique général, cervical, ganglionnaire et le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Sur le plan biologique la Calcitonine était de 36.7pg/mL (trois fois la normale), la TSHus a 0.95 mUI/l, et le reste du bilan était sans particularité.

La recherche de NEM , par dosage de la parathormone et de la calcémie ainsi qu'une recherche de dérivés méthoxylés et une échographie surrénalienne , étaient négatives .

Une thyroïdectomie totale a été réalisée chez cette patiente avec suites opératoires simples.

A l'étude anatomo-pathologique il s'agissait d'un Carcinome Médullaire de la thyroïde. Cette patiente est suivie depuis au service d'endocrinologie.

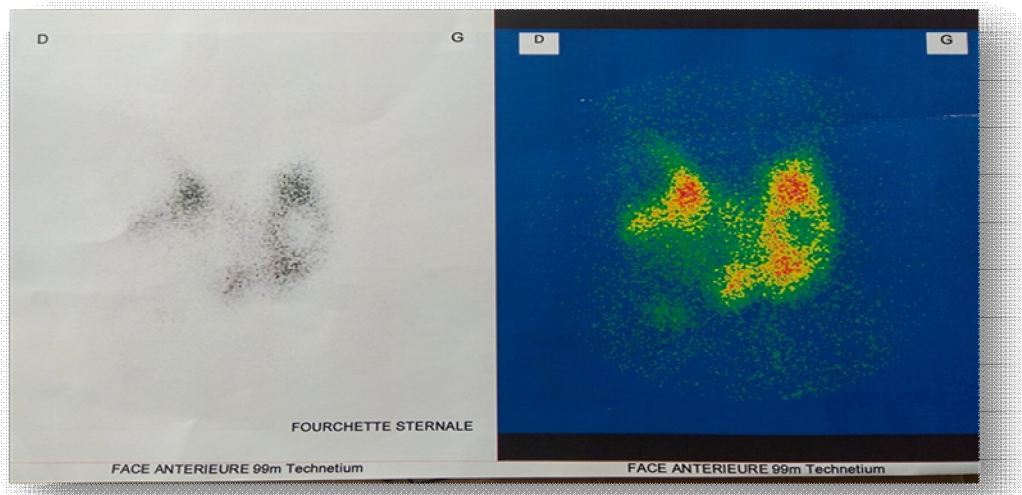
Observation N° 8

Il s'agissait de Mme F.Z âgée de 55 ans mariée et mère d'un enfant, originaire et habitante Rabat . Mutualiste.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable ni médical ni chirurgical ni familial.

Elle avait été opérée deux mois avant son hospitalisation au CHP de Témara pour goitre multihetero-nodulaire «Isthmolobectomie droite polaire inférieure gauche» l'ACE était à 5ng/ml. A l'étude anatomo-pathologique il s'agissait d'un carcinome médullaire sur nodule de 2.5cm avec invasion tumorale.

Scintigraphie au Technetium 99m Montrant un goitre multi-hetero-nodulaire



La patiente était hospitalisée une première fois au sein de notre formation «chirurgie B» (en 2008).

Sur le plan clinique, la patiente rapportait des douleurs osseuses ainsi qu'un Flush syndrome. L'examen de la région cervicale révélait une loge gauche

hypertrophiée de consistance élastique homogène indolore sans adénopathie palpable.

A l'échographie cervicale, on pouvait voir que la loge thyroïdienne était libre du côté droit, et que la loge thyroïdienne gauche était d'échostructure homogène et de contours réguliers, l'isthme était homogène du côté gauche mesurant 4mm. On pouvait aussi noter la présence d'une lésion latéro-carotidienne Gauche mesurant 13x6mm hétérogène avec calcification.

La patiente avait bénéficié d'une totalisation avec curage ganglionnaire jugulocarotidien droit. Le résultat anatomo-pathologique montrait une hyperplasie thyroïdienne sans signe de malignité, la calcitonine en post-op était à 147pg/ml et le bilan d'extension était négatif.

Trois mois après sa totalisation, l'écho cervical montrait un résidu de 7.2x10x22 mm. Le bilan à la recherche de NEM2 s'était révélé négatif avec notamment un taux de parathormone et un taux de calcémie normal. La recherche de dérivés méthoxylés négatifs et la TA était correcte.

Une échographie doppler cervical ainsi qu'une TDM cervico-thoracique montraient une ADP latéro-cervicale Gauche hétérogène de 1.5cm prenant notamment la couleur au Doppler.

La scintigraphie osseuse ne révélait aucune anomalie.

La calcitonine un mois après l'intervention était à 62pg/ml.

Cette patiente avait bénéficié d'un curage ganglionnaire jugulo-carotidien gauche, ensuite elle avait été référée pour radiothérapie puis pour suivi au service d'endocrinologie.

Observation N° 9

Il s'agissait de Mme C.F âgée de 67 ans veuve et mère de trois enfants originaire de Taounat et habitante Rabat, mutualiste.

La patiente a été admise en mars 2016 pour Tuméfaction Basi-cervicale médiane.

Elle était suivie pour HTA depuis 2001 ans sous Inhibiteurs calciques et B-bloquants bien équilibrée. Elle était suivie également pour diabète sous Insuline (Insulet 18UI à 8h et 12UI à 20h) bien équilibré. Elle avait un antécédent de tuberculose péritonéale déclarée guérie depuis quatre ans (absence de documents). La patiente était également césarisée à trois reprises pour bassin rétréci et était ménopausée depuis 1998.

Le début de sa symptomatologie remontait à cinq mois avant son admission par l'installation progressive d'une tuméfaction basi-cervicale médiane associée à des signes de compression à type de dyspnée et de dysphagie, sans dysphonie, sans trouble de transit et sans signe de dysthyroïdie, le tout évoluant dans un contexte de conservation de son état général.

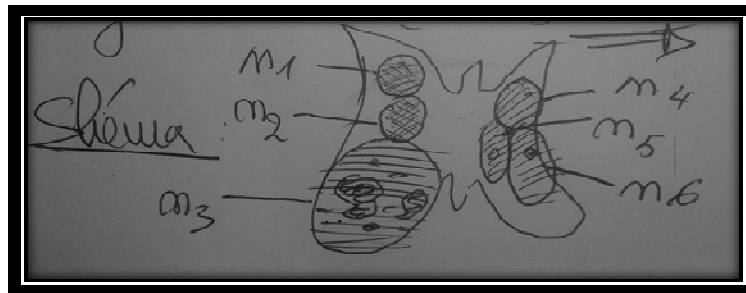
L'examen clinique cervical révélait une tuméfaction basi cervicale médiane plus volumineuse à droite, hétérogène mesurant 2cm et qui ascensionne à la déglutition, les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen était sans particularités.

Sur le plan biologique l'hémogramme et l'ionogramme étaient sans particularités, l'ACE était à 20.44 ng/ml.

L'échographie cervicale montrait un goitre multihétéro-nodulaire siège de multiples nodules hypo-échogène : trois nodules à droite l'un lobaire supérieure

l'autre moyen mesurant 11.1mm et 11.7mm classés TIRADS 3 et un troisième nodule lobaire inférieure très hétérogène siège de calcifications mesurant 2.4mm classé TIRADS 4B et trois nodules à gauche hétérogènes mesurant respectivement 14 ,11.1 et 12.3 mm classés TIRADS 4A

Schéma montrant l'emplacement des différents nodules sus décrits



La recherche de NEM , par dosage de la parathormone et de la calcémie ainsi qu'une recherche de dérivés methoxylés et une échographie surrénalienne , étaient négatives .

La patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Les suites opératoires étaient simples, la patiente était donc sortie 48 h après son intervention.

Image montrant la pièce opératoire de thyroïdectomie totale de la patiente [215]



L'étude anatomopathologique montrait l'aspect morphologique d'un carcinome médullaire de la thyroïde de 2,6cm de diamètre avec présence d'emboles vasculaires et d'une effraction capsulaire, ainsi qu'une absence de franchissement de la capsule thyroïde et accessoirement une hyperplasie multinodulaire de la thyroïde.

L'immunohistochimie montrait l'aspect d'un carcinome médullaire de la thyroïde classé pT2Nx.

La patiente est depuis suivie en consultation au service d'endocrinologie.

Observation N° 10

Il s'agissait de Mme J.R âgée de 49 ans mariée et mère de deux enfants originaire de Casablanca et habitante Salé.

Elle a été admise en Janvier 2017 pour dyspnée et douleur au niveau de la région cervicale antérieure.

La patiente était suivie pour Hypertension Artérielle (HTA) sous Diurétiques et B-bloquants bien équilibrée, elle avait également subi en 1997 une isthmolobectomie Gauche pour 'Goitre' (Pas de documents ni d'Anapath), et était cholécystectomisé depuis un an pour cholécystite chronique.

Le début de sa symptomatologie remontait à trois ans avant son admission, par l'installation progressive de douleur cervicale, associée à des signes de compressions de type de Dyspnée et de dysphagie sans signes de dysthyroïdie. Il n'y avait pas de trouble du transit ni d'altération de l'état général.

L'examen clinique cervical révélait une masse cervicale dure indolore immobile de 3cm environ avec des aires ganglionnaire libres. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

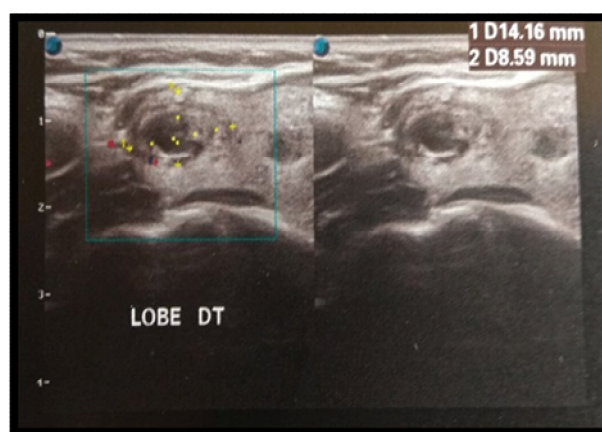
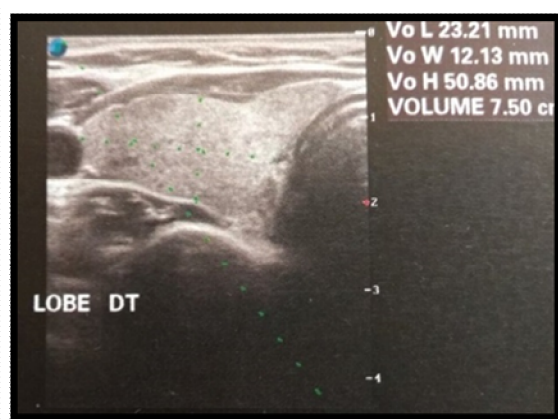
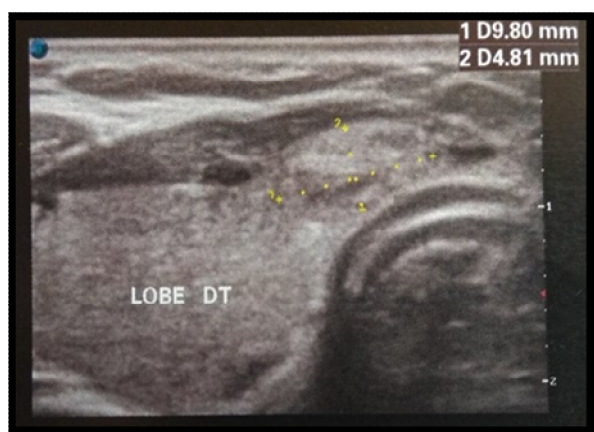
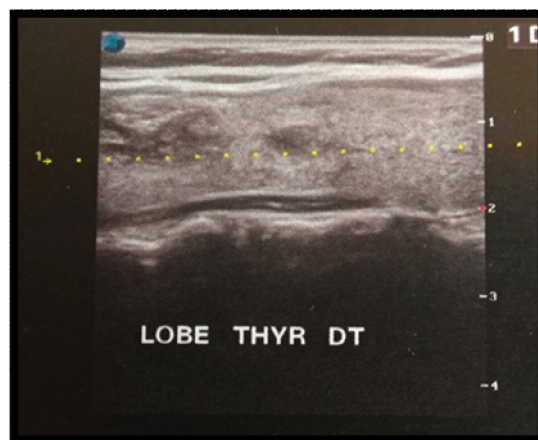
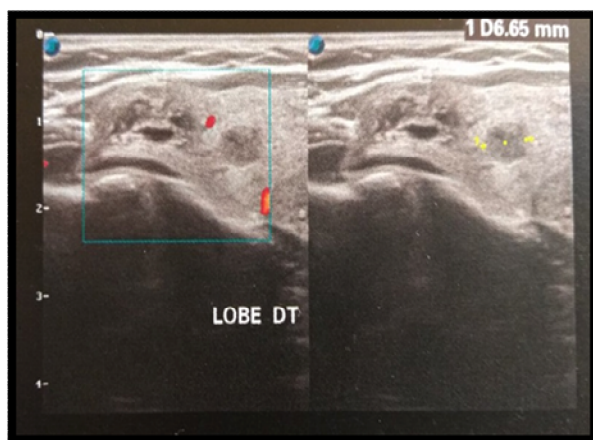
Sur le plan biologique la Calcitonine était de 55.6 pg/mL (cinq fois la normale), une TSHus à 1.2mUI/l, l'ACE était normale, le reste du bilan était sans particularités.

L'échographie cervicale montrait deux nodules hypo-échogène au niveau du lobe droit :

L'un était Supéro-lobaire droit iso échogène hétérogène arrondie avec portion kystique à vascularisation périphérique mesurant 12x18mm classé TIRADS2

L'autre était médio-lobaire avec les même caractéristique que le premier nodule mesurant 7x5mm

Image d'Echographie cervicale de la patiente montrant le lobe thyroïdien Droit



Une radiographie du thorax et un ECG dans le cadre de son bilan standard ne présentaient aucune particularité.

La recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM2) , par dosage sanguin de la parathormone ainsi que la recherche de dérivés méthoxylés et une échographie surrénalienne , étaient négatives.

La patiente avait bénéficié d'une thyroïdectomie (totalisation de sa précédente isthmolobectomie Gauche) ainsi que d'un curage ganglionnaire périphérique et centrale avec suites opératoires simples.

L'étude anatomo-pathologique révélait un Carcinome Médullaire de la thyroïde.

Le suivi était marqué par la normalisation de sa calcitonine.

Cette patiente a été référée pour radiothérapie puis au service d'endocrinologie et est également toujours suivie en Consultation au sein de notre formation (chirurgie B).

Tableau 5 : récapitulatif des cas cliniques :

Patients	Age	Sexe	Clinique	Biologie	Imagerie	Ttt	Post-op	Anapath
N1	65	F	Dyspnée sévère avec cyanose en rapport avec un goitre volumineux . A l'examen clinique, ce dernier était dur, indolore, fixe, et associé à de nombreuses adénopathies satellites	Bilan thyroïdien normal	Rx pulmonaire : Forte déviation trachéale vers la droite	Thyroïdectomie totale élargie avec trachéostomie	Crise de tétanie	Carcinome médullaire de la thyroïde
N2	54	F	Goitre récidivant avec dyspnée et dysphagie. A l'examen clinique : tuméfaction cervicale antérieure de 6 cm de diamètre, indolore, dure et fixe			Réduction Tumorale + Rxthérapie 2mois après l'intervention	Suites immédiates simple	Carcinome médullaire de la thyroïde
N3	60	F	Dyspnée laryngée, palpitations et thermophobie	TSH<0,15mUI/l		Thyroïdectomie totale élargie	Suites immédiates simples	Carcinome médullaire de la thyroïde non mature
N4	46	F	Goitre avec dyspnée laryngée Nodule de 5cm du lobe gauche de la thyroïde, dur et indolore sans adénopathies cervicales associées	Bilan Thyroïdien normal	Nodule froid à la scintigraphie et hétérogène à l'échographie. La cytoponction à l'aiguille fine ramenait des cellules malignes	Thyroïdectomie totale	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde
N5	21	H	Dyspnée + Dysphagie + Douleur cervical	Bilan thyroïdien normal		Thyroïdectomie totale	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde
N6	28	F	Goitre volumineux douloureux	TSHus <0.10 mUI/l Hémoglobine = 9.9g/dL	-Echo= énorme goitre multihétéro-nodulaire plus important du côté G avec refoulement de l'axe vasculaire jugulo-carotidien en dehors -Rx poumon =déviation trachéale vers la droite avec élargissement médiastinale	Thyroïdectomie Totale	Suites simples	Carcinome Mixte à différenciation médullaire et vésiculaire de la thyroïde

N7	35	F	Nodules thyroïdien	Calcitonine = 36.7pg/ml TSHus=0.95 mUI/l ACE<0.5ng/mL Recherche de NEM-	Scinti thyroïdienne = présence d'un gros nodule thyroïdien froid amputant la base du lobe droit	Thyroïdectomie totale	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde
N8	55	F	DI osseuses + Flush Sd Loge G hypertrophié de consistance élastique homogène	Calcitonine 1 = 147pg/ml Calcitonine 2 = 62 ACE=5ng/ml Recherche de NEM-	-Echo : Présence d'une lésion latéro-carotidienne G mesurant 13x6mm hétérogène avec calcification. - TDM = ADP latéro-cervicale gauche -scinti osseuse = normal	Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire Dt et Gauche	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde
N9	67	F	Dyspnée + Dysphagie Tuméfaction basi-cervicale médiane qui ascensionne a la déglutition mesurant 2cm	TSHus=0.70mUI/l FT4 = 1.06 mUI/l ACE = 20.4ng/mL	goitre multihetero-nodulaire siège de multiples nodules classés TIRADS 3 , TIRADS 4A et TIRADS 4B	Thyroïdectomie totale	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde
N10	49	F	Dyspnée + Dysphagie DI Cervicale Masse cervicale dure Indolore Immobile	Calcitonine = 55.6pg/mL TSHus = 1.2mUI/l ACE<0.5ng/mL Recherche de NEM-	Deux nodules au niveau du lobe Droit classé TIRADS 3	Thyroïdectomie totale	Suites simples	Carcinome médullaire de la thyroïde

III. RESULTATS ET ANALYSE

A- Les données épidémiologiques

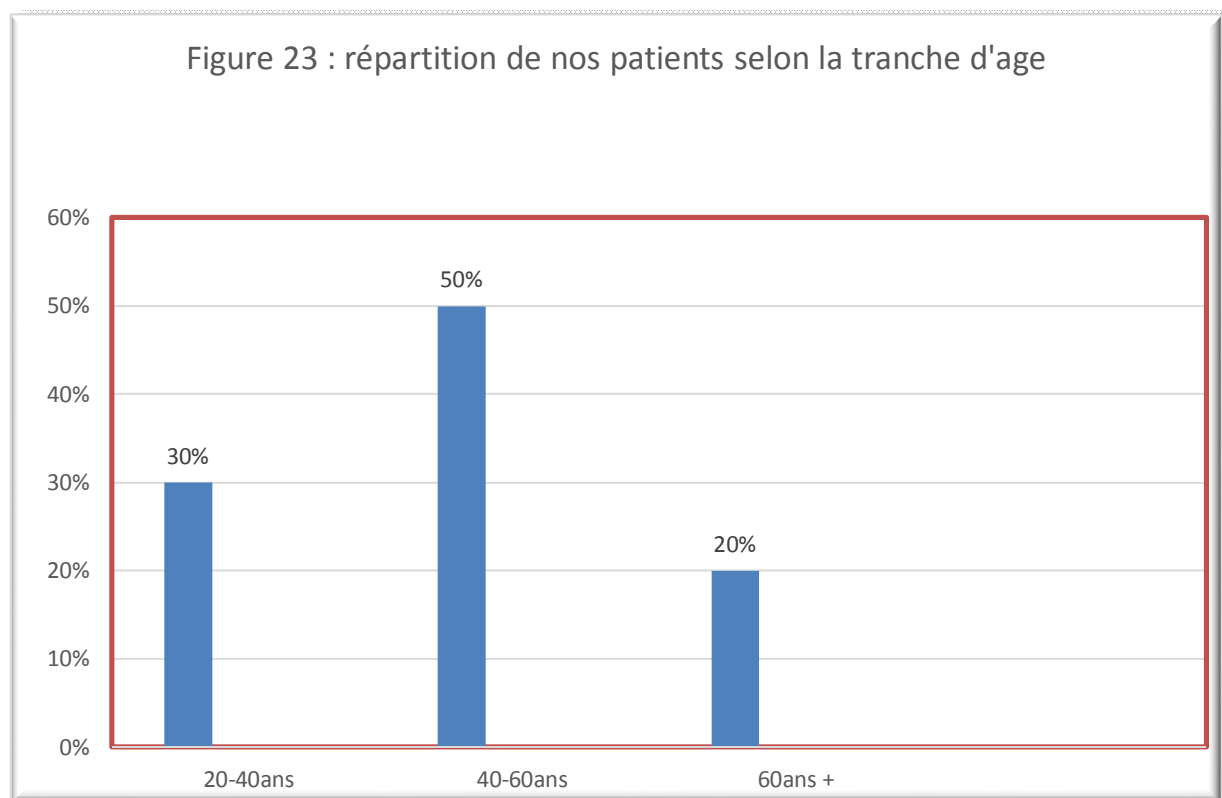
1- Age

L'âge de nos patients au moment du diagnostic variait entre 21 ans et 67 ans, avec un âge moyen de 48 ans.

Tableau 6 : répartition de nos malades selon l'âge :

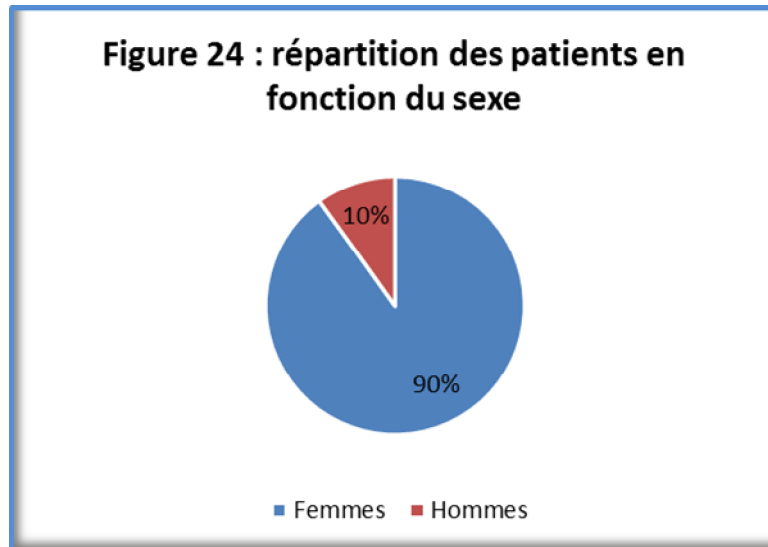
	N	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	10	21	67	48

Concernant la répartition selon la tranche d'âge, on note une tranche de prédilection avant 60 ans à 80%.



2- Sexe

Notre série comprend 10 patients, répartis en neuf femmes et un homme, soit 90% de femmes et 10% de leurs homologues masculins.



B- Les Données cliniques

1- Antécédents

- Deux cas suivis pour HTA bien équilibrée.
- Trois cas ayant subis une isthmo-lobectomie avant la découverte de leur Carcinome médullaire.
- Deux cas ayant été suivis pour goitre endémique pendant plusieurs années.
- Un cas suivi pour diabète bien équilibré.
- Un cas avec antécédent de tuberculose péritonéale.

- Un cas avec antécédent de cholécystectomie pour cholécystite chronique sans particularités.
- Un cas suivi en Endocrinologie pour Hypothyroïdie Primaire.
- Un cas suivi pour Gastrinome et hyperparathyroïdie dans le cadre d'une NEM 1.
- Par contre, aucun antécédent personnel d'irradiation n'a été retrouvé, ni d'antécédents familiaux de cas similaire.

2- Clinique

Le nodule thyroïdien était la présentation clinique initiale dominante : tuméfaction cervicale antérieure localisée ou diffuse unique ou multiple.

Ceux-ci étaient accompagnés de signes associés (tableau 7)

Signes cliniques associés	Nombre de patients	Pourcentage
DI Osseuses	1	10%
Flush Syndrome	1	10%
Signes de type de compression : dyspnée-dysphagie	8	80%
Tuméfaction basi-cervicale	4	40%
Signes de dysthyroïdie	2	20%
Céphalées	1	10%

C- Les Données Paracliniques

1- Echographie cervicale

La majorité des nodules étaient hypoéchogènes avec présence d'adénopathie dans 20% des cas.

Le nombre des nodules thyroïdiens (tableau 8)

	Nombre de cas	Pourcentage
Nodule unique	1	10%
Deux à Trois nodules	1	10%
Quatre nodules ou plus	4	40%

Le siège (tableau 9)

Siège du nodule	Pourcentage
Lobe droit	60%
Lobe gauche	30%
Isthmique	0%
Bilatérale	10%

La Taille (tableau 10)

Taille	Pourcentage
Inférieure à 2cm	90%
Entre 2 et 3 cm	10%
Supérieure à 3cm	0%

**Répartition des résultats échographiques selon le système TIRADS
(Tableau 11)**

Score	Nombre de cas	Pourcentage
0	0	0%
1	0	0%
2	1	20%
3	1	20%
4 :		
4a	1	20%
4b	1	20%
4c	0	0%
5	0	0%

2- Radiographie cervico-thoracique

La radiographie cervico-thoracique avait été prescrite et faite chez tous les patients, avec une déviation de la trachée chez deux patientes.

3- TDM cervico-thoracique

La TDM cervico-thoracique avait été réalisée chez une seule patiente après thyroïdectomie révélant une ADP latéro-cervicale gauche de 1.5 cm.

4- Scintigraphie au Technétium 99m

La Scintigraphie au Technétium 99m avait été faite pour trois patientes. Chez la première elle avait permis de révéler la présence d'un gros nodule thyroïdien froid amputant la base du lobe droit.

Pour la deuxième elle avait permis de révéler un nodule froid également, et chez la troisième malade, elle avait été réalisé en post-op après thyroïdectomie et était revenue blanche.

5- Bilan biologique

Le bilan thyroïdien avait été demandé chez sept patientes de manière systématique. Il avait montré les résultats suivants :

Tableau12

Bilan thyroïdien	Résultats/Pourcentage
Euthyroïdie	70%
Hyperthyroïdie	30%
Hypothyroïdie	0%

La calcitonine avait été réalisée chez trois patientes :

- Chez la patiente N° 1: elle avait été réalisé en préop et était de 55.6pg/mL puis en post-op et était revenue négative.
- Chez la patiente N° 3: elle avait été réalisé à deux reprises en post-op, la première fois six semaines après totalisation et curage ganglionnaire jugulo-carotidien Dt et était revenue à 147pg/mL , et la deuxième fois après curage ganglionnaire jugulo-carotidien Gauche et était revenue à 62pg/mL.
- Chez la patiente N° 4: elle avait été réalisée en preop : 36.7pg/mL

L'ACE avait été réalisé chez quatre patientes

- Positifs chez 50% des patientes
- Négatifs chez 50% des patientes

6- Cyto-ponction thyroïdienne

Cet examen avait été réalisé chez une seule patiente et avait ramené des cellules malignes (Bethesda VI) et n'avait malheureusement pas pu être effectué pour les autres cas. 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 [36].

La classification cytologique internationale de Bethesda (tableau 13 [36])

Catégories cytologiques (Bethesda)	Prise en charge	Risques de malignité
I. Non diagnostique ou insatisfaisant ou Compatible avec le contenu d'un kyste	Repeter PAF suivi	? ?
II. Bénin; compatible avec un nodule folliculaire	suivi	0-3%
III. Atypies de signification indéterminée (AUS)	Repeter PAF	5-15%
IV. 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 neuf carcinomes de type médullaire (soit 90%), et un cas de carcinomes mixtes à différenciation médullaire et vésiculaire soit (10%).

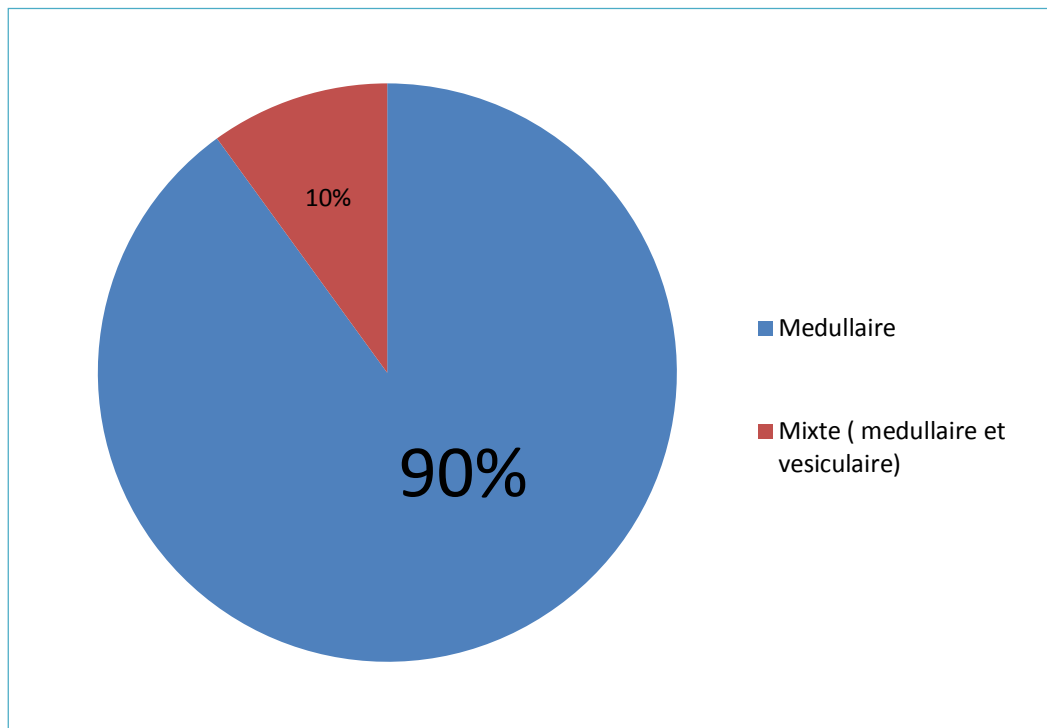


Figure 25: Répartition des types histologique

2- Taille des tumeurs

Tableau 14 : Stadification des patients selon TNM

Taille Tumorale	Nombre de cas	Pourcentage
Inférieure a 10mm	0	0%
Entre 1 et 2cm	1cas	20%
Comprises entre 2 et 4cm	3cas	60%
Supérieure a 4cm	1cas	20%

3- Effraction capsulaire

Parmi les tumeurs, 40% d'entre elles étaient encapsulées.

Il y a eu effraction capsulaire thyroïdienne dans six cas, soit 60%.

4- Extension tumorale

a-Métastases ganglionnaires

Le curage ganglionnaire avait été réalisé chez quatre patientes, chez trois d'entre elles, il s'agissait d'un carcinome médullaire de la thyroïde et chez l'autre patiente, il s'agissait d'adénopathies réactionnelles. Chez nos patients, l'atteinte ganglionnaire était observée dans 30% des cas pour le cancer médullaire de la thyroïde.

b-Métastases à distance

Dans notre série de cas, nous notons qu'un seul cas de métastases à distance, et qui était pulmonaire, par contre nous ne notons ni métastases osseuses ni hépatiques .

E- Traitement

1- Moyens

1-1 Chirurgie

1-1-1 Sur le plan thyroïdien

Dans notre série, nous avons réalisé trois totalisations de la thyroïde après examen histologique définitif et sept thyroïdectomies totales d'emblée.

1-1-2- Sur le plan ganglionnaire

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

1-1-3- Complications postopératoires

- Une patiente décédait deux mois après son intervention lors des séances de radiothérapie dans un tableau de détresse respiratoire sévère et œdème cervical diffus.
- Les suites opératoires étaient marquées par des crises de tétanie chez une seule patiente.
- Par ailleurs les six autres patientes avaient eu des suites opératoires simples.
- Aucun cas de paralysie récurrentielle à déplorer.

1-2 Traitement adjuvant : Radio-chimiothérapie

Une radiothérapie postopératoire avait été délivrée dans trois cas soit (30%), la dose moyenne était de 43 Gy.

Aucun de nos patients n'avait bénéficié de séances de chimiothérapie.

F- Evolution

Tous nos patients avaient bénéficiés d'un recul post-op et 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 huit jours après la thyroïdectomie.
- Echographie cervicale et abdominale.
- Radiographie du thorax de face.

Nous avons noté chez nos patients, un cas de récurrence ganglionnaire et un cas de récurrence tumorale avec métastases pulmonaire. Le taux de récurrences n'avait donc pas dépassé 20% des cas.

IV. DISCUSSION

A- Définition, et épidémiologie

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules 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 prédominance féminine avec 90 % de cas féminins et 10% de cas masculins ce qui est différent des résultats des autres études.
- La moyenne d'âge est de 48 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 67 ans.
- La recherche des NEM était négative dans tous les cas.

Ce résultat est proche en termes d'âge de deux autres études [169,170]

Tableau 15 : Répartition de moyenne d'âge et sex-ratio selon les différentes études retrouvées [169,170]

Etudes	Moyenne d'âge	Sexe-ratio
Notre série	48ans	9 ♀ / 1 ♂
Service de médecine nucléaire, CHU T. Damerdji, Tlemcen, Algérie (N.E.H. Khelil a, *) [170]	54ans	2
Expérience service CHU Casablanca (A. Farouqi (Dr) *) [169]	42ans	2.7

B- Diagnostic du CMT

1- Clinique

Dans notre étude, le motif fréquent de consultation est le nodule thyroïdien (tuméfaction cervicale basi-cervicale, antérieure localisée ou diffuse) unique ou multiple.

Chose rapportée également par A. Farouqi (Dr) * et N.E.H. Khelil a,*[169,170].

Ceux-ci étaient accompagnés de (tableau 7)

Signes cliniques associés	Nombre de patients	Pourcentage
DI Osseuses	1	10%
Flush Sd	1	10%
Signes de compression à type de dyspnée-dysphagie	8	80%
Tuméfaction basi-cervicale	4	40%
Signes de dysthyroïdie	2	20%
Céphalées	1	10%

Par ailleurs, le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multi nodulaire, associé plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée (en règle ≥ 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 [171, 172,173].

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 [171, 172, 173, 174, 175,176] 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

Dans notre série : La calcitonine préopératoire a été réalisée dans deux cas et s'est révélée élevée dans les deux cas. Elle a été réalisée en Post-op à deux reprises dans un seul cas et s'est révélée respectivement très élevée (147ng/ml) et élevée (67ng /ml).

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 [177,178].

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins [179] et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT [173] (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 [180] :

- 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 [181,182]. 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.
- 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 multi-nodulaire thyroïdienne [171, 172, 173, 174,175].

Il existe par ailleurs d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (Tableau 16) [183]

Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP), Gastrite fongique 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, goîtres 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.

Il est le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection i.v. lente (sur trois minutes) de 0,5 µ g/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, il faut noter que la tolérance à ce test est médiocre (malaises, flush, nausées).

Tableau17 : Interprétation du test à la pentagastrine: [184] Valeur de pic du CT en Pg(pg/ml):

<10	Normal
<30	96% des adultes témoins sains
30-50	4% des adultes témoins sains
50-100	Possible CMT
>100	Autres pathologies thyroïdiennes Probable CMT

4- Autres paramètres biologiques

L'ACE (antigène carcino-embryonnaire) 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.

➤ **Dans notre série : l'ACE a été réalisé dans quatre cas et est revenu élevé dans deux cas soit 50% des cas.**

C- Diagnostic d'une forme familiale de CMT

Dans notre étude la recherche de NEM était négative. Par contre, selon A.Farouqi (Dr) [169] la recherche de NEM2 était positive dans quatre cas, dont trois 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 variantes 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

Le bilan a objectivé :

Une perturbation du bilan thyroïdien dans trois cas. Par contre, ce bilan était normal dans 100% Selon W. Abid * [185].

La calcitonine était élevée chez trois patientes, ce qui est concordant avec l'étude d'A.Kahlain [186].

Aucune de nos patientes n'avait de métastases ni osseuses ni hépatiques au moment du diagnostic.

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 [187].

2- Moyens

2-1- Traitement chirurgical

Avant d'entreprendre le traitement du CMT, il est nécessaire d'éliminer un phéochromocytome associé dans le cadre d'une NEM2

2-1-1- Sur le plan thyroïdien

Dans notre série, nous avons réalisé trois totalisation de la thyroïde après examen histologique définitif et sept thyroïdectomies totales d'emblée.

2-1-2 Sur le plan ganglionnaire

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

Tableau 18 : La classification TNM de CMT [188]

T (Tumeur primitive)	T0=Pas de tumeur palpable T1= Tumeur limitée a un lobe ou a 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 interaction périphérique
N (adénopathies cervicales)	N0= Pas d'adénopathies palpables N1=un ou plusieurs ganglions palpables, mobiles homolatéraux N2=ganglions controlatéraux ou bilatéraux mobiles N3=un ou plusieurs ganglions fixés
M (Métastases viscérales)	M0= Pas de métastases décelables M+=Métastases décelées

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 [189,190]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinomes [190,191]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [189,190,192] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques [189,190,191] 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 latérocervicales ipsilatérales [190, 191,192].

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une ré-intervention cervicale [190, 193,194]. En revanche, la ré-intervention 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.

2-2- Traitement adjuvant : Radio-chimiothérapie

Dans notre étude une radiothérapie postopératoire a été délivrée dans trois cas soit (30%); la dose moyenne était de 43 Gy. Aucun de nos patients n'a bénéficié de séances de chimiothérapie. Alors que dans l'étude de W. Abid * [185], le complément de radiothérapie postopératoire était de 80%.

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 [195,196]. 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 [195, 197, 198,199].

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 [200], 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 [201]), 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- Evolution

Tous nos patients ont bénéficiés d'un recul post-op 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 huit jours après la thyroïdectomie.
- Echographie cervicale et abdominale.
- Radiographie du thorax de face.

Nous avons noté chez nos patients, un cas de récidives ganglionnaires et un cas de récidive tumorale avec métastases pulmonaire. Le taux de récidives n'a donc pas dépassé 20% des cas.

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 récidive. 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 [180,194].

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.

F- Pronostic

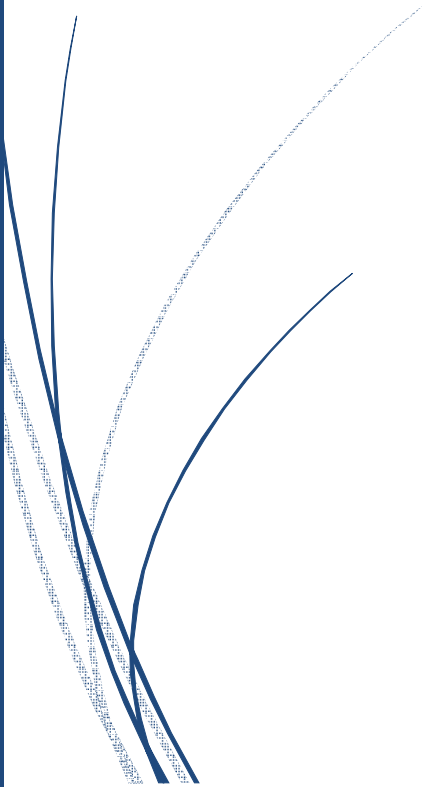
Le pronostic est essentiellement lié au stade anatomoclinique [202, 203,204] : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire [191,205]. L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation

de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques [170]. 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 [190,206, 207].

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 [173, 208,209, 210], dans 68 % au stade I et II [171] et sans envahissement ganglionnaire dans 75 % des cas [207], 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.



CONCLUSION



Le CMT est un cancer rare qui représente 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 possédant également une propension de diffusions métastatiques par voie hématogène.

La prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années grâce à l'analyse moléculaire du gène RET, 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 récurrent bilatéral et à un curage jugulo-carotidien au moins unilatéral. Pour une meilleure prise en charge, il

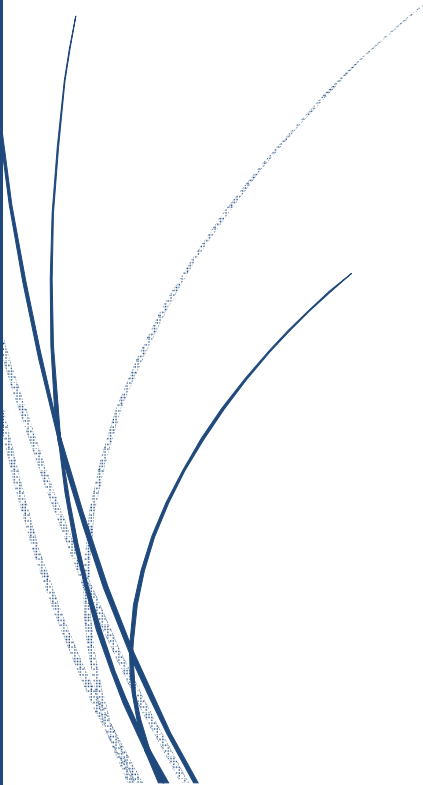
convient de diagnostiquer le carcinome médullaire de la thyroïde en préopératoire.

Les patients présentant des formes localement avancées ou métastatiques de cancers médullaires de la thyroïde pourront bénéficier de nouveaux traitements qui sont actuellement en cours d'expérimentation, et qui peuvent améliorer leurs survies, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le pronostic des CMT est globalement favorable, il est essentiellement lié au stade anatomo-clinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.



RESUME



RESUME

Titre : Cancers médullaires de la thyroïde : Expérience du service de chirurgie B (à propos de 10 cas)

Auteur : Hamza BENSAGHIR

Mots clés : CMT - NEM 2- Calcitonine - diagnostic - traitement.

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare représentant 5 à 10% des cancers thyroïdiens. Il se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires responsables de la sécrétion de calcitonine.

Ce type de carcinome majoritairement sous forme sporadique, n'a pas de cause connue spécifique mais dans près de 30% des cas ces tumeurs ont une forme familiale, cette affection héréditaire à transmission autosomique dominante est liée à des mutations germinales du gène RET, marqueur génétique du CMT. IL s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

L'objectif de notre travail est d'analyser les modes de présentation cliniques du CMT, la prise en charge et le suivi.

Ainsi ont été inclus dans notre étude 10 cas de CMT, colligés au sein du service de chirurgie B de l'Hôpital Avicenne de Rabat durant la période s'étalant de 1997 à 2017.

Il s'agit de neuf femmes et un homme, l'âge moyen est de 48 ans, avec un pic entre 40-60 ans. Le nodule thyroïdien unique était la présentation clinique initiale dominante, suivi du goitre multihétéronodulaire et une métastase ganglionnaire. À l'échographie cervicale, la majorité des nodules étaient hypoéchogènes. Dans notre étude la recherche de NEM était négative. Les métastases à distance dans 10% des cas. Tous nos patients ont été opérés et ont bénéficié d'un suivi et d'un recul post-opératoire.

En conclusion, le carcinome médullaire de la thyroïde se caractérise par un potentiel métastatique élevé et une évolution relativement lente. L'absence de dosage de la calcitonine entraîne un retard dans le diagnostic et le traitement.

ABSTRACT

Title: Medullary thyroid cancers : Surgery Unit B experiment (about 10 cases)

Author: Hamza BENSAGHIR

Key words: MTC – MEN-2- Calcitonin- diagnosis - therapy .

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare tumor of the thyroid which represents 5 to 10% of thyroid cancers. It originates from the parafollicular cells (C cells), which produce the hormone calcitonin.

This kind of carcinoma, mainly in its sporadic form, does not have a specific known cause. However, in nearly 30% of the cases these tumors have a hereditary form, this autosomal dominant inheritance is related to germinal mutations of the RET gene, which is the genetic marker of the MTC. It then becomes part of the multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN).

The objective of our work is to analyze the patterns of clinical presentation of MTC, its treatment, and follow-up.

Our study included 10 cases of MTC, collected within the surgery unit B of Ibn Sina Hospital of Rabat from 1997 to 2017.

It's about nine women and one man, the average age is 48 years, with a peak incidence at the 40-60 years of age range.. The most common initial clinical presentation was a single thyroid nodule, followed by multiheteronodular goitre and lymph node metastasis. In cervical ultrasound, the majority of the nodules were hypoechoic (82%). No MEN was found in our study, however, we have discovered remote metastasis in 10% of the cases. All our patients have been operated on and have benefited from a follow-up.

In conclusion, the medullary carcinoma of the thyroid is characterized by a high metastatic potential and a relatively slow evolution. The absence of calcitonin dosing leads to a delay in the diagnosis and treatment.

ملخص

العنوان: السرطانات النخاعية للغدة الدرقية : تجربة مصلحة الجراحة "ب" (حول 10 حالات)

من طرف : حمزة بن الصغير

الكلمات الأساسية: السرطان النخاعي للغدة الدرقية - تعدد اورام الصماء نوع 2 - الكالسيطونين - تشخيص علاج

يعد السرطان النخاعي للغدة الدرقية سرطانا نادرا , حيث يمثل سوى 5-10 % من مجموع سرطانات هذه الغدة و يتطور على حساب الخلايا " ج" جار الجريبية المسؤولة عن إفراز الكالسيطونين .
للسرطان النخاعي للغدة الدرقية شكلان: شكل متفرق (في أغلب الحالات ,) و شكل وراثي عائلي في حوالي 30 % من الحالات فهو يندرج في إطار تعدد اورام الصماء نوع 2 , مرض وراثي ذو انتقال غير جنسي سائد, مرتبط بطفرات جنسية للمورثة RET المؤشر الوراثي لهذا السرطان.
الهدف من هذا لعمل هو التحليل السريري سائط لسرطان النخاعي للغدة الدرقية، معالجتها ، ومتابعتها.

شملت دراستنا 10 حالات من السرطان النخاعي للغدة الدرقية، تم جمعها داخل وحدة الجراحة B لمستشفى ابن سينا في الرباط من 1997 إلى 2017.

يتعلق الأمر بتسع نساء ورجل واحد، متوسط العمر هو 48 ، مع ذروة تتراوح بين 40-60 سنة.
كان العرض السريري الأولي الأكثر شيوعاً هو عقيدة الغدة الدرقية واحدة ، تليها تضخم الغدة الدرقية متعددة العقيدات و تضخمات الغدد اللمفية التابعة. في الموجات فوق الصوتية العنقية ، كانت غالبية العقيدات ناقصة الصدى (82 %). لم يتم العثور على أي تعدد اورام الصماء نوع 2 في دراستنا. النقائل عن بعد في 10 % من الحالات. جميع الحالات التي همها البحث تمت معالجتها بالجراحة والمتابعة.
في الختام ، يتميز السرطان النخاعي للغدة الدرقية بإمكانيات إنتقالية عالية وتطور بطيء نسبياً. يؤدي غياب قياس الكالسيطونين إلى تأخير في التشخيص والعلاج.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chapuis Y. Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*, 1997.1:10-002-A-10.
- [2] Ellis H Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg*, 2007.25(11): p.467-468.
- [3] Wiseman S, Tomljanovich P. Thyroid lobectomy: operative anatomy, technique, and morbidity, *Oper Tech Otolaryngol*, 2004.15: p. 210-219.
- [4] Shindo M, Wu J Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005.131(2): p.514-519.
- [5] Kamina Anatomie Clinique.3ème edition, ed. Paris: Maloine, 2006.
- [6] William's, Warwick, Dyson, Bannister. Gray's anatomy, 37^{eme} édition, Churchill Livingstone.
- [7] Testut L, Jacob O. *Traité d'anatomie topographique*, Tome 1, 1929.
- [8] Netter FH, MD. *Atlas d'anatomie humaine* 1997.
- [9] Poitier P, Charpy A. *Traité d'anatomie humaine*, Tome 2, 1912, fascicule 2 : 274-275
- [10] Tran Ba Huy P, Kania R Thyroïdectomie. *Encycl Med Chir Chir*, 2004.1: p.187–210.
- [11] J. M. Chevallier Anatomie ORL. 2003. Vol.3.
- [12] M.Linquette. *Précis d'endocrinologie* : Masson et Cie 1973 ; 301-304.

- [13] Bonfils. Anatomie. Volume 3, ORL, (ed, 1998). Paris : Médecine-sciences Flammarion, 1998 :73-77.
- [14] Perlemuter, L. Endocrinologie. Abreges, (ed. 5ème). Paris : Masson, 2003.
- [15] Leclère, J.O., J.;Rousset,B.;Schlienger,J.L.;Wémeau,J.L., La thyroïde des concepts à la pratique 2ième édition ed. 2001, Nancy. 621
- [16] De misso, C., Immunohistochimie des carcinomes thyroïdiens.Annals de Pathologie, 1989. 9(4): p. 233-4916.
- [17] DeLellis, R.A., et al., C-cell granule heterogeneity in man. An ultrastructural immunocytochemical study.Lab Invest, 1978. 38(3): p. 263-9
- [18] Franc, B. and E. Modigliani, [Medullary thyroid carcinoma: evolution of concepts].Arch Anat Cytol Pathol, 1998. 46(1-2): p. 100-11.
- [19] Girod, C., Leçons sur les glandes endocrines. 1968: Simep éditions. 336.
- [20] Sternberg, S.S., Histology for pathologists. 1997: Lippincott-Raven Publ. 1200.
- [21] Miettinen, M., et al., Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors.Lab Invest, 1984. 50(3): p. 262-70.

- [22] Bur, M., W. Shiraki, and S. Masood, Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues.Mod Pathol, 1993. 6(4): p. 469-72.
- [23] Johannessen, J.V., Electron microscopy in human medicine. 1985: McGraw-Hill. 348.
- [24] O'Toole, K., C. Fenoglio-Preiser, and N. Pushparaj, Endocrine changes associated with the human aging process: III. Effect of age on the number of calcitonin immunoreactive cells in the thyroid gland.Hum Pathol, 1985. 16(10): p. 991-1000.
- [25] Stevens, A., Human Histology 2e Middle East Edit. 1998: Mosby.
- [26] Cameselle-Teijeiro, J., et al., Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profile.Hum Pathol, 1994. 25(7): p. 684-93
- [27] Rios Moreno, M.J., et al., Immunohistochemical profile of solid cell nest of thyroid gland.Endocr Pathol, 2011. 22(1): p. 35-9.
- [28] institutions, T.d.o.c.J.H.m. Hurthle cell neoplasm (thyroid). Available from http://pathology.jhu.edu/cytopath_tut/considerations/showImage.cfm.
- [29] Hazard JB, HawkWA, Crile Jr. G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid.A clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 1959;19: 152-61.

- [30] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *WHO Pathology and genetics, tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC press; 2004 (320p).
- [31] Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG. Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:70-4.
- [32] 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.
- [33] 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
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.

- [37] Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz WV, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). *Histopathology* 1990;16:227-33.
- [38] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31:163-5.
- [39] 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.
- [40] Albores-Saavedra J, Livolsi VA, Williams ED. Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985 ; 2 : 137-146.
- [41] DeLellis RA, Wolfe HJ. Calcitonin immunohistochemistry. In : De Lellis RA ed. *Diagnostic immunohistochemistry*. New York : Masson, 1981 : 61-74.
- [42] 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.
- [43] Hedinger CH, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1988
- [44] 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.

- [45] Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 1959; 19 : 152- 161.
- [46] Harach HR, Wilander E, Grimelius L, Bergholm U, Westermarck 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
- [47] Franc B, Modigliani E. Le carcinome médullaire de la thyroïde: Evolution des concepts. Arch Anat Cytol Pathol 1998; 46 : 100-111.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Albores Saavedra J, Gozdzek 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.

- [51] Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108: 156-9
- [52] Kumar PV, Hodjaati H, Monabati A, Talei A. Medullary thyroid carcinoma, rare cytologic findings. *Acta Cytol* 2000;44:181-4.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] ANAES Publications: Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (Septembre 1997).
- [56] Patey M, Flament J, Caron J, Delisle MJ, Delemer B, Pluot M. Bilateral thyroid and ultimobranhial medullary carcinoma. *Endocr Pathol* 1996;7:349- 54.
- [57] 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].

- [58] 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
- [59] Guyetant 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Komorowski RA, Hanson GA. Occult pathology in the Young Adult an autopsy study of 138 patients without clinical disease. *Hum Pathol* 1988 ; 19 : 689-696.
- [64] Kaserer K, Scheuba CH, Neuhold N, Weinhaüsl 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

- [65] 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
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mölne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:2093-7.
- [70] 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.

- [71] Koperek O, Scheuba C, Puri C, Birner P, Haslinger C, Rettig W, et al. Molecular characterization of the desmoplastic tumor stroma in medullary thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 2007;31:59-67.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] Rossi RL, Cady B, Meissner WA, Wool MS, Sedgwick CE, Werber J. Nonfamilial medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1980; 139 : 554-560.
- [76] 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

- [77] Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio 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.
- [78] 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.
- [79] 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
- [80] 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 multicentric 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
- [81] 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

- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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
- [85] 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.
- [86] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:5539.
- [87] 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.

- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] Recommandations GTE en ligne sur http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pageID=sommaire_gte.
- [93] 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.
- [94] 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.

- [95] 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.
- [96] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. *Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie* Octobre 2007 , 68 : 325- 331.
- [100] 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.
- [101] Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53.

- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
- [106] 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.
- [107] Heshmati HM, Gharib H, Van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and contreversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997;103:60-9.
- [108] Chigot JP, Menegaux F, Movschin M, Diallo O, Paraskevas A. Surrénalectomie laparoscopique dans les phéochromocytomes. *Presse Med* 1998;27:359-60.

- [109] 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
- [110] Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. 2010. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22(6):475-85.
- [111] Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours. (Who Classification). In: Williams ED, Sobin LH, editors. OMS. Berlin: Springer- Verlag; 1988.
- [112] Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
- [113] Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidart JM, Schlumberger M, Baudin E. 2002. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 94(1):44-50.
- [114] Gagel RF, Jackson CE, Block MA, Feldman ZT, Reichlin S, Hamilton BP, Tashjian AH, Jr. 1982. Age-related probability of development of hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Pediatr* 101(6):941-6.

- [115] Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M and others. 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19(6):565-612
- [116] Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, Lacour J, Parmentier C, Bok B. 1968. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Br Med J* 4(5623):87-9.
- [117] Williams ED. 1966. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 19(2):114-8.
- [118] Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. 2009. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5(1):35-44.
- [119] Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. 2005. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6077-84.
- [120] Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SK. 2009. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3):861-8.

- [121] Leboulleux S, Baudin E, Young J, Caillou B, Lazar V, Pellegriti G, Ducreux M, Schaison G, Schlumberger M. 1999. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor metastases to the thyroid gland: differential diagnosis with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 140(3):187-91.
- [122] Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. 2004. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4):1512-25.
- [123] Hillyard CJ, Coombes RC, Greenberg PB, Galante LS, MacIntyre I. 1976. Calcitonin in breast and lung cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 5(1):1-8.
- [124] Hadjadj S, Nunez S, Bohme P, Goulet Salmon B, Klein M, Weryha G, Leclere J. 1997. False elevated serum level of circulating calcitonin induced by omeprazole. *Presse Med* 26(38):1859
- [125] 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.

- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] Ponder BAJ. 1995. *Medullary carcinoma of the thyroid*. Oxford: Oxford University Press
- [129] Findlay DM, Sexton PM. 2004. Calcitonin. *Growth Factors* 22(4):217-24.
- [130] Malamitsi J, Kosmidis PA, Papadopoulos S, Petounis A, Linos DA. 2002. Contribution of an Anti-CEA Fab' scan in the detection of medullary thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 27(6):447-8.
- [131] Fletcher RH. 1986. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104(1):66-73.
- [132] Mendelsohn G, Wells SA, Jr., Baylin SB. 1984. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 54(4):657-62

- [133] Wells SA, Jr., Haagensen DE, Jr., Linehan WM, Farrell RE, Dilley WG. 1978. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 42(3 Suppl):1498-503.
- [134] Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kranzlin M, Muller-Brand J, de Groot JW, Kema IP, Links TP, Muller B. 2010. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 116(1):31-40
- [135] Steenbergh PH, Hoppener JW, Zandberg J, Van de Ven WJ, Jansz HS, Lips CJ. 1984. Calcitonin gene related peptide coding sequence is conserved in the human genome and is expressed in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 59(2):358-60
- [136] Ball D. 2000. Medullary thyroid carcinoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- [137] Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. 1996. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6(4):305-10
- [138] Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M. 2003. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 88(10):1537-42.

- [139] Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. 1990. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 76(5):480-3.
- [140] Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. 2000. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 83(6):715-8.
- [141] Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. 1985. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56(9):2155-60.
- [142] Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP, 3rd. 1994. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73(2):432-6.
- [143] Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. 2008. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(1):22-32.
- [144] Dadan J, Wolczynski S, Sawicki B, Chyczewski L, Azzadin A, Dzieciol J, Puchalski Z. 2001. Preliminary evaluation of influence of gemcitabine (Gemzar) on proliferation and neuroendocrine activity of human TT cell line: immunocytochemical investigations. *Folia Histochem Cytobiol* 39(2):187-8.

- [145] Kaczirek K, Schindl M, Weinhausel A, Scheuba C, Passler C, Prager G, Raderer M, Hamilton G, Mittlbock M, Siegl V and others. 2004. Cytotoxic activity of camptothecin and paclitaxel in newly established continuous human medullary thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2397-401
- [146] Koga K, Hattori Y, Komori M, Narishima R, Yamasaki M, Hakoshima M, Fukui T, Maitani Y. 2010. Combination of RET siRNA and irinotecan inhibited the growth of medullary thyroid carcinoma TT cells and xenografts via apoptosis. *Cancer Sci* 101(4):941-7.
- [147] Kraeber-Bodere F, Bodet-Milin C, Niaudet C, Sai-Maurel C, Moreau A, Faivre-Chauvet A, Thomare P, Deleris G, Estieu-Gionnet K, Bikfalvi A and others. 2010. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and antiangiogenic therapy in carcinoembryonic antigen-expressing medullary thyroid cancer xenograft. *J Nucl Med* 51(4):624-31.
- [148] Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, Kegel T, Dralle H, Schmoll HJ, Bockisch A, Mann K. 2010. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 42(1):61-4.
- [149] Strock CJ, Park JI, Rosen M, Dionne C, Ruggeri B, Jones-Bolin S, Denmeade SR, Ball DW, Nelkin BD. 2003. CEP-701 and CEP-751 inhibit constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 63(17):5559-63.

- [150] Drosten M, Putzer BM. 2006. Mechanisms of Disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 3(10):564-74.
- [151] Durante C, Russo D, Verrienti A, Filetti S. 2011. XL184 (cabozantinib) for medullary thyroid carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 20(3):407-413.
- [152] Sebolt-Leopold JS, English JM. 2006. Mechanisms of drug inhibition of signalling molecules. *Nature* 441(7092):457-62.
- [153] Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA, Bongarzone I. 1999. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 155(6):1967-76.
- [154] Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. 2010. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 20(8):863-71.
- [155] Petrangolini G, Cuccuru G, Lanzi C, Tortoreto M, Belluco S, Pratesi G, Cassinelli G, Zunino F. 2006. Apoptotic cell death induction and angiogenesis inhibition in large established medullary thyroid carcinoma xenografts by Ret inhibitor RPI-1. *Biochem Pharmacol* 72(4):405-14

- [156] Rodriguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Perez L, Castelblanco E, Landa I, Leskela S, Leandro-Garcia LJ, Lopez-Jimenez E, Leton R and others. 2010. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer* 17(1):7-16.
- [157] Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC, 3rd, McIver B and others. 2010. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 11(10):962-72.
- [158] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, Rohmer V, Chang CH, Sharkey RM, Goldenberg DM and others. 2006. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 24(11):1705-11.
- [159] Salaun PY, Bodet-Milin C, Frampas E, Oudoux A, Sai-Maurel C, Faivre-Chauvet A, Barbet J, Paris F, KraeberBodere F. 2010. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 116(4 Suppl):1053-8.
- [160] Alfano L, Guida T, Provitera L, Vecchio G, Billaud M, Santoro M, Carlomagno F. 2010. RET is a heat shock protein 90 (HSP90) client protein and is knocked down upon HSP90 pharmacological block. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7):3552-7.

- [161] Grozinsky-Glasberg S, Rubinfeld H, Nordenberg Y, Gorshtein A, Praiss M, Kendler E, Feinmesser R, Grossman AB, Shimon I. 2010. The rapamycin-derivative RAD001 (everolimus) inhibits cell viability and interacts with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in human medullary thyroid carcinoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 315(1-2):87-94
- [162] Mitsiades CS, McMillin D, Kotoula V, Poulaki V, McMullan C, Negri J, Fanourakis G, Tseleni-Balafouta S, Ain KB, Mitsiades N. 2006. Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):4013-21.
- [163] Ning L, Jaskula-Sztul R, Kunnimalaiyaan M, Chen H. 2008. Suberoyl bishydroxamic acid activates notch1 signaling and suppresses tumor progression in an animal model of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15(9):2600-5.
- [164] Sherman SI. 2010. Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol* 80(5):592-601
- [165] Schlumberger M. PF. 2003. *Thyroid Tumors*. Paris: Nucléon.
- [166] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame-Mouroit C, Guliana JM, Charpentier G, Cassuto D, Bentata Pessayre M, Tabarin A, Roger P and others. 1992. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36(2):183-6.

- [167] Schott M. 2006. Immunesurveillance by dendritic cells: potential implication for immunotherapy of endocrine cancers. *Endocr Relat Cancer* 13(3):779-95.
- [168] Yalcin M, Dyskin E, Lansing L, Bharali DJ, Mousa SS, Bridoux A, Hercbergs AH, Lin HY, Davis FB, Glinsky GV and others. 2010. Tetraiodothyroacetic acid (tetrac) and nanoparticulate tetrac arrest growth of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1972-80.
- [169] 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.
- [170] *Annales d'Endocrinologie* 73 (2012) 306 335 245 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 .
- [171] 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.

- [172] 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–
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] 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.
- [177] 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.
- [178] 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

- [179] 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.
- [180] 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.
- [181] Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. Br J Surg 2005;92:574–8.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie Octobre 2007 , 68 : 325- 331.
- [185] P1-324 Le carcinome médullaire de la thyroïde. À propos de 7 cas 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.

- [186] P56 Cancer médullaire de la thyroïde. ExpCrieence du centre d'oncologie Ibn-RochdN Bouras. S Lazrak, N Benchekroun, H, Jouhadi, S Sahraoui, R Samlali, A Kahlain Centre d'oncologie Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc
- [187] 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 me-dullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:265 73.05;89:122–9.
- [188] Dr Béatrice Godouet-Getti 2013 Recommandations Américaines 2009, Européennes 2010, Françaises 201.
- [189] 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 .
- [190] Scollo C, Baudin E, Travagli 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
- [191] . Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. Br J Surg 2005;92:449–53.
- [192] 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.

- [193] 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.
- [194] 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.
- [195] 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.
- [196] 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.
- [197] 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.
- [198] 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.
- [199] 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.

- [200] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anticarcinoembryonic- antigen radioimmunotherapy: a col-laborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705– 11.
- [201] 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.
- [202] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in me- dullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73.
- [203] 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
- [204] 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.
- [205] 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.

- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] 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.
- [209] 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.
- [210] 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.
- [211] Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, , Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-135
- [212] La recherche du nerf laryngé inférieur et récurrent lors d'une lobectomie thyroïdienne Lubrano D, Levy-Chazal N. *Ann Chir*, 2002. 127 : p.68-72.

- [213] J Cancers différenciés de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent : stratégie thérapeutique adaptée à la présentation clinique Causeret S, Lifante Ann chir, 2004. 129:p. 359–364.
- [214] Thyroïdectomie, Tran Ba Hai et al , EMC chirurgie 1 (2004) 187-210
- [215] Iconographie du service de chirurgie B.
- [216] Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules physiologiques et néoplasiques_(S. Guyétant,C. Bléchet,J.-P. Saint-André. Hyperplasies des cellules C. Ann. Endocrinol., 2006 ; 67 : 1-9.)
- [217] Étiologies des hypercalcitoninémies ($CT \geq 10$ pg/ml) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde (Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Annales d'Endocrinologie Octobre 2007,68 : 325331)
- [218] Classification TNM des cancers de la thyroïde (OMS 2002)(C. Do Cao, J-L Wémeau. Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. Endocrinologie/Cancérologie. Presse Méd. 2009; 38:)
- [219] Principaux facteurs pronostiques rapportés par la littérature en dehors des mutations RET (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)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

السرطانات النخاعية للغدة الدرقية:

تجربة مطحة الجراحة "ب" بصد 10 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: حمزة بن الصغير

المزاد في: 08 يونيو 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان النخاعي للغدة الدرقية - تعدد أورام الصماء نوع 2 - الكالسيطونين -
تشخيص - علاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: بوزيان شاد

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: أحمد التاغي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: جليل مدغري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: أحمد جهيد

أستاذ في التشريح الدقيق