

ANNEE: 2010

THESE N°:29

LA THYROÏDECTOMIE PROPHYLACTIQUE
CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Salah Eddine AZOUGARH

Né le 13 Juillet 1981 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Thyroïdectomie prophylactique – Enfant – Dépistage génétique.

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCH

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. M. KISRA

Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. M. EL ABSI

PRESIDENT

RAPPORTEUR



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

بسم □ والحمد لله ، والصلاة والسلام على
رسول □ وعلى آله وصحبه أجمعين.

اللهم لك الحمد و الشكر من قبل
ومن بعد كل شيء

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم
«دع ما يريبك إلى ما لا يريبك» [124]

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSODA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSAID Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNABOU Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHSAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUHA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAoui Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAoui Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Pneumo-phtisiologie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANY Azzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- 293. Pr. BOUHOUC Rachida
- 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 295. Pr. CHAT Latifa
- 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 297. Pr. DAALI Mustapha*
- 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 302. Pr. EL MADHI Tarik
- 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 306. Pr. ETTAIR Said
- 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 308. Pr. GOURINDA Hassan
- 309. Pr. HRORA Abdelmalek
- 310. Pr. KABBAJ Saad
- 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 313. Pr. LEKEHAL Brahim
- 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 315. Pr. MEDARHRI Jalil
- 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
- 317. Pr. MOHSINE Raouf
- 318. Pr. NABIL Samira
- 319. Pr. NOUINI Yassine
- 320. Pr. OUALIM Zouhir*
- 321. Pr. SABBAH Farid
- 322. Pr. SEFIANI Yasser
- 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
- 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

- 325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
- 326. Pr. AMEUR Ahmed*
- 327. Pr. AMRI Rachida
- 328. Pr. AOURARH Aziz*
- 329. Pr. BAMOU Youssef *
- 330. Pr. BELGHITI Laila
- 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
- 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
- 333. Pr. BENZEKRI Laila
- 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
- 335. Pr. BERADY Samy*
- 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
- 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
- 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
- 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
- 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
- 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Gynécologie Obstétrique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro – Entérologie
Médecine Interne
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 347. Pr. HADDOUR Leila
- 348. Pr. HAJJI Zakia
- 349. Pr. IKEN Ali
- 350. Pr. ISMAEL Farid
- 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
- 352. Pr. KRIOULE Yamina
- 353. Pr. LAGHMARI Mina
- 354. Pr. MABROUK Hfid*
- 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
- 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
- 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 360. Pr. RACHID Khalid *
- 361. Pr. RAISS Mohamed
- 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 363. Pr. RHOU Hakima
- 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
- 365. Pr. SIAH Samir *
- 366. Pr. THIMOU Amal
- 367. Pr. ZENTAR Aziz*
- 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

- 369. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 370. Pr. AMRANI Mariam
- 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 375. Pr. BOULAADAS Malik
- 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 377. Pr. CHERRADI Nadia
- 378. Pr. EL FENNI Jamal*
- 379. Pr. EL HANCHI Zaki
- 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 382. Pr. HACHI Hafid
- 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 385. Pr. KHABOUZE Samira
- 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 387. Pr. LEZREK Mohammed*
- 388. Pr. MOUGHIL Said
- 389. Pr. NAOUMI Asmae*
- 390. Pr. SAADI Nozha
- 391. Pr. SASSENOU Ismail*
- 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

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

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAoui Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACoubi Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAoui Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCI Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

A Mes Parents

*Votre soutien inconditionnel a été le
meilleur gage de mon succès.*

*Quoiqu'il advienne, j'en demeurerai
toujours reconnaissant.*

A Ma Sœur

A Mes Oncles et Tantes

A Mes Cousins et Cousines

A Ceux qui nous ont quittés trop tôt

A Tous Mes Amis

*Quelles que furent la nature et l'ampleur
de nos relations,*

*vous faites, et vous ferez toujours
partie intégrante de ma vie.*



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur

M. N. BENHMAMOUCH

Professeur de chirurgie pédiatrique

Vous nous faites l'honneur de présider
cette thèse.

Je vous en suis profondément
reconnaissant.

A mon Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur M. KISRA
Professeur agrégé de chirurgie
pédiatrique

Merci de nous avoir guidés dans ce
travail,
de nous avoir apportés votre soutien et
vos précieux conseils.
Merci pour votre gentillesse et votre
disponibilité.

A notre Maître et Juge de Thèse
Mr. A. GAOUZI
Professeur de pédiatrie

Vous nous faites le grand honneur
d'assister à cette thèse.
Je vous remercie pour votre écoute et
le temps
que vous m'avez consacré.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**A notre Maître et Juge de Thèse
Mr. M'barek Abdelhak
Professeur de chirurgie pédiatrique**

Vous nous faites un grand honneur
d'accepter de siéger
parmi notre jury de thèse.

A notre Juge de Thèse
Mr. M. El ABSI
Professeur agrégé de chirurgie
générale

Nous sommes particulièrement touchés
par la gentillesse
avec laquelle vous avez bien voulu
accepter de juger ce travail.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A tous mes maîtres, de différentes
spécialités, qui ont jalonné
mon parcours universitaire et qui m'ont
enseigné la médecine
par le compagnonnage.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A Samah

A Lassaad

A Assia

INTRODUCTION	1
CMT FAMILIAL ET NEM DE TYPE 2	4
Historique	5
Caractères généraux	6
1. fréquence	6
2. Répartition	6
2.1. Selon l'âge	6
2.2. Selon le sexe	7
2.3. Selon les formes	7
Rappel embryologique	8
Rappel anatomique	10
1. Le corps thyroïde	10
1. Morphologie	10
2. Moyens de Fixité	11
3. Rapports	11
4. Vaisseaux et nerfs	12
2. Glandes parathyroïdes	13
Signes cliniques et circonstances de découverte	16
1. La symptomatologie endocrinienne	16
2. La symptomatologie tumorale thyroïdienne	16
3. Les adénopathies cervicales et/ou métastases à distance	17
4. Elévation de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)	18
5. L'enquête familiale	18
Examens paracliniques	18
1. Biologie	18
1.1. La calcitonine	19
1.1.1. Structure	19
1.1.2. Biosynthèse	19
1.1.3. Rôle physiologique et effets biologiques	20
1.1.4. Les autres sites de production de la CT	21
1.1.5. La méthode de dosage [14]	21
1.1.6. Les taux circulants de la CT	22
1.1.7. Les épreuves de stimulations	24
a. Le test à la pentagastrine	24
b. Le test de perfusion calcique	25
c. Les autres tests	26
1.2. L'antigène carcino-embryonnaire ACE	26
1.3. Les autres sécrétions du CMT	27
2. Les explorations radiologiques	28



	28
	28
2.5. Les techniques scintigraphiques	29
3. La cytoponction a l'aiguille fine	29
4. L'enquête génétique.....	30
Critères anatomopathologiques	31
1.Aspects macroscopiques	31
1.1. Taille	31
1.2. Aspect.....	32
1.3. Topographie.....	32
2.Aspects histologiques	32
2.1. Formes typiques.....	33
2.1.1. Les cellules	33
2.1.2. Le stroma tumoral.....	33
2.2. Formes atypiques	34
2.2.1. Atypie en fonction des cellules.....	34
2.2.2. Atypie en fonction de l'architecture.....	35
2.2.3. Atypie en fonction du matériel sécrétoire	35
2.3 Remaniements	35
3.Aspects immunohistochimiques.....	36
4.Les micro-CMT	37
5.CMT et hyperplasie des cellules C	37
Particularités des formes familiales	42
1.Les associations à d'autres endocrinopathies.....	42
1.1. Le phéochromocytome.....	42
1.1.1.Caractères généraux	42
1.1.2.Symptomatologie clinique.....	44
1.1.3.Examens paracliniques	44
1.1.4. L'étude anatomopathologique	45
1.2. L'hyperparathyroïdie	46
1.3. Les lésions neuro-cutanéomuqueuses et dysmorphiques.....	46
1.4. La ganglioneuromatose diffuse.....	47
1.5. Le syndrome dysmorphique	47
1.6. Autres associations.....	48
2.Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2.....	49
2.1. Les NEM de type 2A ou syndrome de Sipple	49
2.2. Les NEM de type 2B ou syndrome de Gorlin	50
2.3. La forme familiale de CMT isolé (F-CMT)	50
3.Aspects génétiques et dépistage	51
3.1. Le gène RET et les mutations.....	52
3.1.1. Structure du gène RET	52
3.1.2. Rôle du gène RET et mutations	52
3.2.Corrélations phénotype-génotype.....	53
3.2.1.NEM de type 2B	53



3.3. Les mutations dites somatiques	54
3.4. Attitude pratique et dépistage	55
3.4.1. L'enquête familiale	57
3.4.2. Le dépistage biologique	58
3.4.3. Le dépistage génétique	58
3.4.4. Conduite du dépistage familial	59
Les moyens thérapeutiques	60
1. Le bilan préopératoire	63
1.1. Bilan d'extension	63
1.2. La recherche de polyendocrinopathie	64
2. La chirurgie	64
2.1. La chirurgie première du CMT cliniquement évolué	64
2.2. La thyroïdectomie prophylactique	66
2.2.1. Pour les NEM2B	67
2.2.2. Concernant les NEM2A et les FMTC (Exons 10 et 11)	68
2.2.3. Concernant les NEM2A/FMTC (Exons 13, 14 et 15)	69
2.3. La chirurgie du phéochromocytome	70
2.4. La chirurgie de l'hyperparathyroïdie	71
2.5. La reprise chirurgicale	72
3. Les autres traitements	74
3.1. L'iode 131	74
3.2. La radiothérapie externe cervico-médiastinale	74
3.3. La radiothérapie externe osseuse	75
3.4. La chimiothérapie	75
3.5. Les traitements expérimentaux	75
Surveillance et conduite thérapeutique	77
1. Le taux de CT stimulée reste indétectable	78
2. Les marqueurs tumoraux restent détectables ou redeviennent détectables	78
3. Les techniques de détection du tissu tumoral résiduel et des métastases	79
3.1. Les examens conventionnels	79
3.2. Les explorations scintigraphiques	80
3.3. Le cathétérisme veineux étagé	80
3.4. En pratique	81
Pronostic	82
1. L'âge	82
2. Le sexe	83
3. Le stade tumoral et la taille de la tumeur	83
4. L'envahissement ganglionnaire	84
5. La forme du CMT	85
6. Les marqueurs tumoraux	85
7. L'histologie	86



.....	88
Observation 1	89
Observation 2	91
Observation 3	93
ANALYSE ET DISCUSSION	95
Caractères généraux	96
1.L'âge	96
2.Le sexe	96
3.Les circonstances de découverte	96
4.Les examens paracliniques.....	97
4.1.Les dosages biologiques.....	97
4.1.1.La calcitonine basale	97
4.1.2.Le test à la pentagastrine	98
4.1.3.Les méthoxamines urinaires et la calcémie	99
4.2.Les explorations radiologiques.....	100
5.L'examen anatomopathologique	100
Aspects génétiques et dépistage	101
1.Les mutations du gène RET	101
2.Corrélations phénotype-génotype.....	101
3.Attitude pratiques et dépistage	102
3.1.L'enquête familiale	102
3.2.Le dépistage biologique	102
3.3.La recherche de la mutation	103
3.4.Attitude pratique	103
Le traitement	104
1. La thyroïdectomie prophylactique et curage ganglionnaire.....	104
2. La chirurgie des glandes parathyroïdes.....	107
Surveillance et pronostic	108
1. Surveillance.....	108
2. Pronostic.....	109
CONCLUSION	110
RESUMES	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	117

 *Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

1

INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) a été identifié grâce aux travaux de Hazard en 1959. Il se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde, qui sécrètent la calcitonine.

Rare, puisqu'il représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens, il a d'emblé suscité l'intérêt du fait de son marqueur cellulaire et sérique spécifique : la calcitonine, de son caractère héréditaire dans plus de 25% des cas et de son appartenance possible à un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples (NEM).

La découverte des mutations germinales responsables des NEM de type 2A ou 2B, situées sur le protooncogène RET, a complètement modifié le dépistage des formes familiales, leur traitement et leur pronostic au cours de ces dernières années. On peut donc désormais connaître dans une famille les sujets à risque de développer le cancer et leur appliquer un traitement précoce, voire prophylactique, essentiellement chirurgical, permettant la guérison ou même de prévenir l'apparition de la maladie.

Un registre français colligeant les cas de CMT est actuellement tenu par le Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) créé en 1983 par Claude Calmettes. Le travail de ce groupe a permis la réalisation de nombreux travaux multidisciplinaires à travers le monde. Il se traduit par une amélioration du diagnostic qui tend à devenir précoce et plus fiable, par la mise en place de protocoles thérapeutiques plus rigoureux et par la prise de conscience de la nécessité de réalisation d'une enquête familiale et d'un dépistage génétique.

Notre étude concerne une famille (soit 3 cas) dans le service de chirurgie infantile de l'hôpital d'enfants de Rabat.

Les deux parties de ce travail vont respectivement intéresser les rappels concernant le CMT et les NEM de type 2, et la présentation des 3 cas et de leurs résultats.

- Dans la troisième partie, nous nous proposons de comparer les données recueillies à partir de ces cas avec celles de la littérature, notamment en ce qui concerne les moyens diagnostiques, l'enquête familiale et le dépistage génétique mais surtout la prise en charge thérapeutique, surveillance et pronostic.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

CMT FAMILIAL ET NEM DE TYPE 2

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une entité anatomopathologique de découverte récente puisqu'il a été décrit par Hazard en 1959 [1]. En effet celui-ci individualise le CMT parmi les cancers anaplasiques de la thyroïde sur l'existence d'un stroma amyloïde au sein de tumeurs d'évolution relativement lente. Cependant il ne faut pas oublier que Pages, rarement cité, avait reconnu dès 1955 l'existence de cancers thyroïdiens à cellules claires.

En 1961, Sipple décrit l'association phéochromocytome et cancer thyroïdien [2], tandis que Gorlin [3] décrit, quelques années plus tard, un CMT associé à un syndrome dysmorphique de type marfanoïde, des neuromes muqueux, certaines endocrinopathies et un pronostic défavorable.

La reconnaissance du CMT comme tumeur thyroïdienne dérivant des cellules C et sécrétant de la calcitonine remonte à 1968. Le dosage de ce marqueur tumoral va donc permettre le diagnostic et le suivi de la maladie. La même année Steiner authentifie la forme familiale de ce cancer. Il se met donc en place une forme précoce du CMT grâce à la réponse pathologique spécifique de la calcitonine à des sécratogogues.

Depuis 1987, l'application au CMT des techniques de biologie moléculaire a permis, par des études de liaisons, la localisation du gène des formes familiales du CMT dans la région péricentromérique du chromosome 10 [4]. Depuis 1993, des mutations constitutionnelles du protooncogène RET situé sur ce chromosome, sont identifiées dans les formes familiales.

us l'impulsion de Claude Calmettes le Groupe d'étude des Tumeurs à Carcinome (GETC) [5], portant actuellement le nom de Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE), ayant pour but de répertorier les cas français de CMT avec leurs différentes caractéristiques épidémiologiques. Deux mille trois cents cas sont ainsi répertoriés en 1995 [6]. L'existence de ce groupe a permis la réalisation de nombreux travaux multidisciplinaires portant en particulier sur les aspects anatomopathologiques, génétiques, et sur l'évaluation des différents traitements de ce cancer.

Caractères généraux

1. fréquence

Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 % [11] et est donc considérablement moins commun que les cancers thyroïdiens papillaires ou folliculaires.

Il se présente sous deux formes : sporadique dans la majorité des cas et une forme familiale dans près de 30-35% des cas [11], il s'intègre alors dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).

2. Répartition

2.1 Selon l'âge

L'âge de découverte du CMT est très variable selon les différentes formes (sporadiques ou familiales).

et portant sur 247 patients ayant un CMT, et portant sur 247 patients ayant un CMT, Reddemme entre 1989 et 1991, Bergholm décrit un âge de découverte moyen de 51,6 ans avec des enfants diagnostiqués à partir de l'âge de 11 ans mais à des stades avancés du cancer [8].

Un travail rétrospectif du GTE, en 1995, retrouvait un âge moyen de découverte de 42 ans et des prises en charge chez l'enfant avant l'âge de 10 ans [6].

Une étude menée en 2005 par une équipe suisse, trouve un âge moyen de découverte de 16 ans avec des cas traités avant l'âge de 5 ans [120].

Et récemment en Allemagne, un cas de NEM2B a été diagnostiqué et traité à l'âge de 2 mois ! [122].

La différence d'âge de découverte entre ces études réside dans l'amélioration du dépistage grâce à l'enquête génétique et l'enquête familial et des prises en charge du CMT dans l'enfance avant même qu'il se déclare sur le plan clinique ou biologique.

2.2. Selon le sexe

L'ensemble des observations publiées ces dernières années retrouve une répartition identique entre les deux sexes [9].

Il semble qu'il existe tout de même une légère prédominance féminine, mais qui reste néanmoins moindre que les autres cancers thyroïdiens où le sex ratio est de $\frac{1}{4}$.

2.3. Selon les formes

Le CMT se présente sous deux formes : sporadique ou familiale.

Les formes sporadiques sont les plus nombreuses (environ 70%), mais elles ne peuvent être qu'un diagnostic d'élimination [9].

is ne représentent que 20 à 30 % des cas. En

France, la création du GTE a fait augmenter le pourcentage de formes familiales de 10 à 25 % en quelques années grâce à l'enquête familiale [10].

De 1968 à 1998, l'enquête française du GTE a réuni 2700 cas et a répertorié 170 familles.

Parmi ces formes familiales, on regroupe des néoplasies endocriniennes de type 2A (60 %) et 2B (5%) et le cancer médullaire de la thyroïde familial isolé (35 %).

Rappel embryologique

Le diverticule thyroïdien naît au cours de la 3^e semaine de la vie intra-utérine dans le champ mésobranchial (plancher de la cavité bucco pharyngienne primitive).

Il apparaît sous forme d'un amas plein au niveau du foramen caecum entre le tuberculum impar (ou bourgeon lingual médian) en avant et la copula (ou éminence hypobranchiale) en arrière.

Il se développe dans le sens ventro-caudal, et se prolonge par un cordon épithélial plein s'invaginant sous le mésoblaste sous jacent, passant en avant de l'os hyoïde, et qui se termine par la glande thyroïde.

Au 24^e jour de la vie intra utérine le cordon est creux et s'appelle le canal thyroéglosse.

A la 7^e semaine, la thyroïde atteint sa position pré-trachéale. Le canal thyroéglosse s'oblitére (tractus thyroéglosse) et régresse en totalité. La pyramide de Lalouette est le seul vestige de cette régression.

lobes et devient fonctionnelle à la fin du 3e

Il peut y avoir des anomalies de l'organogénèse :

- Non formation du canal thyroéglasse : la thyroïde est ectopique sub ou intra linguale
- Kystes qui persistent sur le trajet du canal thyroéglasse
- Agénésie d'un lobe ou totale
- Pas de migration d'un des lobes (thyroïde unilobée)

La 5e poche entoblastique ou corps ultimobranchial donne un contingent de cellules claires : les cellules C (appelées aussi cellules à calcitonine ou cellules de Hurthle ou endocrinocytes para folliculaires).

➤ Les cellules C

Les cellules C ont une origine neuroectodermique, issue de la formation des arcs branchiaux. Elles viennent par migration occuper la partie supérieure ou moyenne des lobes thyroïdiens et cette population de cellules représente moins de 1 % de la masse cellulaire de la thyroïde. Dans les espèces vertébrées inférieures, les cellules C sont regroupées en un petit organe, le corps ultimobranchial, à la jonction cervicomédiastinale. Par ailleurs, de nombreuses cellules endocrines, disséminées dans l'organisme et de même origine neuroendocrine, ont l'aptitude de sécréter de la calcitonine. Elles appartiennent au système APUD ou endocrinien diffus. Les cellules C sont à l'origine du carcinome médullaire de la thyroïde.

1. Le corps thyroïde

Le corps thyroïde est situé sur les faces antérieure et latérales du cou, dans la région sous hyoïdienne et entre les régions carotidiennes et est plaqué sur le larynx et la trachée qu'il enserre comme un fer à cheval. Il se projette sur les 5^{ème}, 6^{ème} et 7^{ème} vertèbres cervicales.

La thyroïde est de couleur brune rougeâtre, d'une consistance molle et friable et sa surface est légèrement lobulée entourée d'une capsule adhérente

Le volume de la glande est variable, s'hypertrophie souvent de façon transitoire au moment de la puberté, et augmente aussi pendant la menstruation et la grossesse.

L'augmentation pathologique du volume thyroïdien donne le goitre.

1.1. Morphologie

Le corps thyroïde est une masse glandulaire concave en arrière, en forme de papillon, ou en H, constituée de 2 lobes latéraux (droit et gauche) réunis par une partie médiane étroite, l'isthme.

L'isthme :

- constitue la jonction entre les deux lobes latéraux.
- De son bord supérieur se détache, parfois, une saillie conique, de taille variable, c'est le lobe pyramidal (pyramide de Lalouette), qui monte verticalement, à gauche du plan médian ; parfois une bande de tissu conjonctif peut prolonger l'apex du lobe pyramidal jusqu'à l'os hyoïde.
- L'isthme de la glande est parfois absent.

Ce sont deux pyramides latérales présentant, chacune, trois faces, trois bords, une base inférieure et un sommet supérieur.

1.2. Moyens de Fixité

Sont nombreux, ils solidarisent la thyroïde à l'axe laryngo-trachéal dont elle suit les mouvements lors de la déglutition. Ce sont :

- **Les pédicules vasculaires.**

- **Les ligaments :**

- Ligament médian de Gruber : fixe l'isthme à la trachée.
- Ligaments latéraux internes de Gruber : fixent les lobes latéraux à la trachée.

- **La gaine viscérale du cou** : adhère en avant aux muscles sternothyroïdiens et se fixe en arrière à l'aponévrose pré-vertébrale ; elle solidarise la thyroïde aux viscères cervicaux.

- **Le tissu conjonctif** entourant les veines thyroïdiennes moyennes formant un véritable méso aux lobes latéraux.

1.3. Rapports

L'isthme est en rapport :

- **En avant** : avec les aponévroses cervicales superficielle et moyenne, et les muscles sous-hyoïdiens.
- **En arrière** : avec 2ème, 3ème et 4ème cartilages trachéaux.
- **En haut** : avec le larynx, les vaisseaux sus-isthmiques et le lobe pyramidal.

veines thyroïdiennes inférieures.

Rapports des Lobes Latéraux :

- **Face antérolatérale** : présente les mêmes rapports que l'isthme.
- **Face médiale** : est en rapport avec l'axe aérodigestif (larynx et trachée, pharynx et œsophage), et le nerf récurrent (placé dans l'angle œso-trachéal).
- **Face postérieure** : décrit des rapports avec l'axe jugulo-carotidien, le nerf vague, l'anse de l'hypoglosse, le sympathique cervical, le pédicule vertébral et les glandes parathyroïdes.
- **Sommet** : reçoit les vaisseaux thyroïdiens supérieurs.
- **Base** : répond aux vaisseaux thyroïdiens inférieurs.

1.4. Vaisseaux et nerfs

Les artères :

- **L'artère thyroïdienne supérieure** : naît de la carotide externe et se divise au sommet de la glande en trois branches :
 - Externe.
 - Interne : s'anastomose avec la branche homologue formant la communicante sus-isthmique.
 - Postérieure : s'anastomose avec son homologue de la thyroïdienne inférieure formant la communicante postérieure.
- **L'artère thyroïdienne inférieure** : naît de la subclavière et se divise en trois branches : profonde, postérieure et inférieure (s'anastomose avec son homologue formant la communicante sous-isthmique).

Arteries (de Neubauer) [ou artère thyroïdienne ima]:
C'est une petite artère inconstante, impaire et variable dans son origine (crosse aortique, tronc brachiocéphalique...).

Les veines :

- **La veine thyroïdienne supérieure** : se jette dans le tronc thyro-linguo-facial.
- **La veine thyroïdienne moyenne** : se jette dans la jugulaire interne.
- **La veine thyroïdienne inférieure** : se jette dans la veine brachiocéphalique.

Les lymphatiques :

Forment deux grands courants :

1. **Supérieur** : drainé par les nœuds de la chaîne jugulaire interne et rétro-pharyngiens latéraux.
2. **Inférieur** : drainé par les nœuds des chaînes récurrentielles et jugulaires internes.

Les nerfs :

Ils proviennent du sympathique cervical qui accompagne les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures.

2. Glandes parathyroïdes

Ce sont de petites glandes endocrines accolées à la face postérieure des lobes thyroïdiens, de couleur est rouge jaunâtre ou brune.

Elles sont au nombre de quatre, disposées par paire: deux supérieures et deux inférieures. Ce nombre peut varier, sous forme d'îlots de tissu parathyroïde.

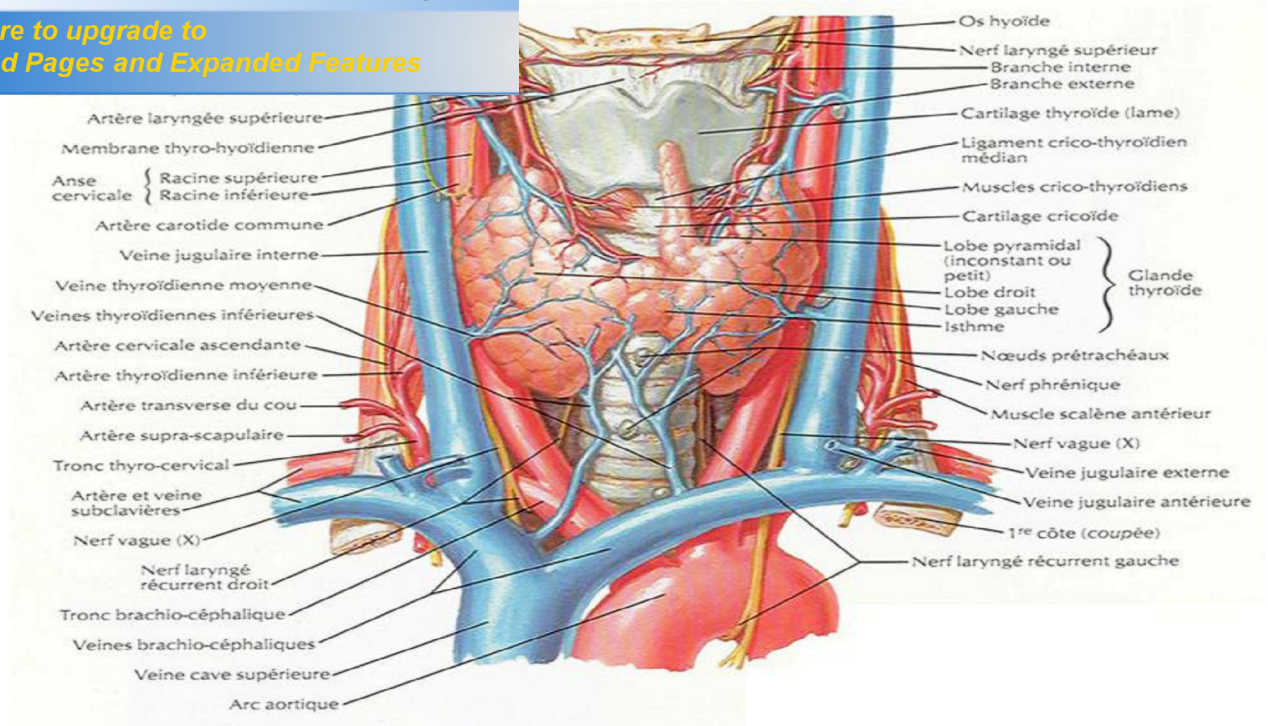


PDF
Complete

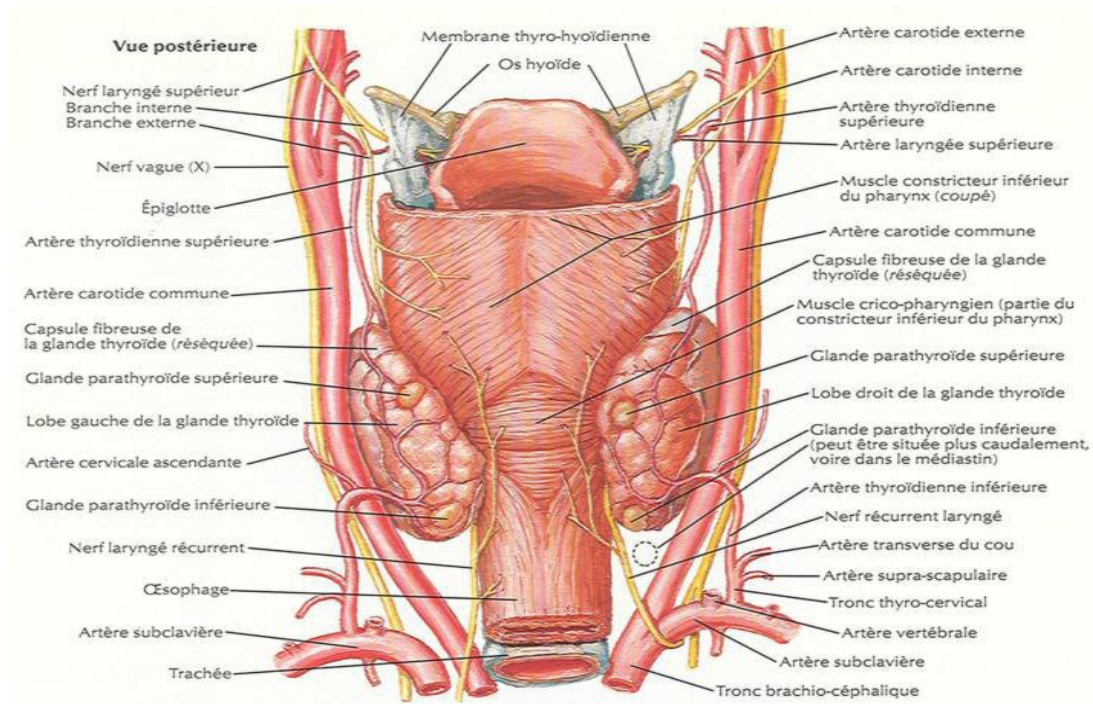
*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

oïdes est assurée par l'artère thyroïdienne
inférieure qui leur donne une artère propre.



Vue antérieure de la glande thyroïde



Vue postérieure de la glande thyroïde

constances de découverte

Qu'il s'agisse d'un cancer sporadique ou d'un cas index d'une forme familiale, il sera le plus souvent symptomatique au moment où le pronostic vital est déjà mis en jeu. D'où l'intérêt du dépistage génétique pour les formes familiales.

1. La symptomatologie endocrinienne

Elle est souvent évocatrice, mais son absence ne doit pas faire récuser le diagnostic. Elle associe diarrhée motrice et syndrome de flush qui restent des circonstances diagnostiques rares chez l'enfant et sont associés à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT [12].

2. La symptomatologie tumorale thyroïdienne

Les anomalies thyroïdiennes ne diffèrent pas des autres cancers thyroïdiens. Il s'agit le plus souvent d'un nodule thyroïdien palpable unique ou multiple, uni ou bilatéral, hypoéchogène parfois mixte en échographie, froid à la scintigraphie. Il se caractérise, par ailleurs, par une consistance ferme, voire dure et une sensibilité à la palpation.

L'anomalie se localise, le plus fréquemment, à la partie moyenne des lobes ou est d'emblée bilatérale.

La cytoponction à l'aiguille fine permet le diagnostic ou oriente vers un diagnostic de malignité quand elle est réalisée par un anatomopathologiste expérimenté. Cet examen reste néanmoins difficile et présente beaucoup de limites.

général dans les formes familiales, souvent associé à des foyers d'hyperplasie des cellules C, alors qu'il est généralement unilatéral dans les formes sporadiques [9].

Il peut être également découvert devant la modification d'un goitre préexistant, une hypertrophie thyroïdienne diffuse ou un corps thyroïde cliniquement normal.

Actuellement, c'est le dosage de la CT pratiqué à titre systématique par la plupart des équipes [55] [21] devant une pathologie uni- ou multinodulaire thyroïdienne qui est devenu le mode de révélation le plus fréquent du CMT.

3. Les adénopathies cervicales et/ou métastases à distance

Le CMT est un cancer très lymphophile et connaît donc une extension ganglionnaire très précoce, même pour des lésions primitives de quelques millimètres.

L'envahissement ganglionnaire est déjà de 70% lorsque le CMT est cliniquement évident, il est de 8% quand il est dépisté par le test à la pentagastrine.

La biopsie, si l'anatomopathologiste n'a pas été orienté vers le CMT, peut, en l'absence d'immunomarquage, en imposer pour une métastase d'adénocarcinome peu différencié.

Au moment du diagnostic, les métastases à distance sont présentes dans 7 à 23% des cas, touchant souvent les poumons, l'os, et le foie [13].

cino-embryonnaire (ACE)

L'ACE est une glycoprotéine de surface mise en évidence par immunofluorescence spécifique, observé dans de nombreux processus tumoraux.

Même s'il n'est pas très spécifique, une élévation de son taux doit faire rechercher un cancer médullaire de la thyroïde.

Et surtout avec la présence d'un nodule thyroïdien ou devant la présence d'une adénopathie cervicale, il faudra évoquer le diagnostic d'un CMT, d'autant plus si ceux-ci sont associés à des diarrhées et/ou flushs.

5. L'enquête familiale

L'enquête familiale est devenue le mode de révélation le plus fréquent et le plus efficace du CMT familial. En effet, elle devient de plus en plus systématique et permet l'établissement d'un diagnostic grâce au dépistage génétique et à la mise en évidence d'une mutation au niveau du protooncogène RET. Un diagnostic de NEM de type 2 peut être réalisé avant qu'il ne s'exprime cliniquement permettant une prise en charge très précoce.

Examens paracliniques

1. Biologie

Le CMT sécrète de nombreuses substances, dont la calcitonine (CT) et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), qui jouent un rôle important dans le diagnostic, la surveillance et le dépistage des formes familiales.

Cette hormone est synthétisée, chez les mammifères, par les cellules C de la thyroïde.

Chez l'homme, les travaux concernant la CT sont développés par Milhaud et coll. à partir de 1965, qui montrent successivement sa présence, son mode d'action au niveau du métabolisme calcique de l'os et ses relations avec le CMT.

La mise en évidence de sa sécrétion dans le CMT va donc permettre le diagnostic de l'affection tumorale, le suivi thérapeutique et la détection de métastases.

1.1.1. Structure

Il s'agit d'une hormone polypeptidique, monocaténaire, de 32 acides aminés et d'un poids moléculaire voisin de 3400. Certaines homologies de séquence persistent entre les CT d'espèces différentes [14].

1.1.2. Biosynthèse [10] [14]

Comme la plupart des peptides, la CT est synthétisée à partir du clivage et de l'amidation d'un précurseur. Le gène alpha de la CT ou (Calc I) est situé sur le bras court du chromosome 11 p13-15. La transcription des six exons du gène Calc I aboutit, par un épissage alternatif tissu-dépendant, à deux types de précurseurs : le précurseur de la calcitonine dans les cellules C exclusivement, et le précurseur du calcitonin gene-related peptide (CGRP I) dans le tissu nerveux (mais aussi dans les cellules C). Les modalités de cet épissage alternatif tissu-dépendant sont encore inconnues. Il existe de plus un deuxième gène bêta (ou Calc II) situé sur le bras long du chromosome 11 (p12-qter). Sa structure est proche de celle du gène Calc I : par rapport au gène alpha, les portions non

es de 30 à 40% et la région codante a une homologie de 97%. Ce gène ne permet pas la synthèse de CT ; en revanche il est exprimé dans divers tissus humains normaux (en particulier le système nerveux et les cellules C), et il conduit à la synthèse du CGRP II qui diffère du CGRP I par trois acides aminés.

La maturation post-traductionnelle de la prepro-CT conduit, par la perte du peptide signal, à la production de pro-CT.

La CT mature est produite par la perte de l'acide aminé terminal de la CT immature et l'amidation de la proline C terminale.

1.1.3. Rôle physiologique et effets biologiques [14]

De nombreux arguments plaident pour situer le rôle de la CT dans l'homéostasie calcique comme l'hormone apte à s'opposer aux situations d'hypercalcémie et de résorption osseuse excessive.

Son activité physiologique s'exerce principalement sur l'activité des ostéoclastes : elle inhibe la résorption osseuse, d'autant plus que l'activité ostéoclastique est élevée.

Elle agit également au niveau du métabolisme rénal du calcium, en augmentant la phosphaturie, la calciurie, ainsi que la natriurie et stimulant par ailleurs l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale.

Elle agit comme neuromodulateur du système nerveux central. Elle a une puissante action anorexigène, en intervenant probablement sur le noyau ventromédian. Elle a aussi une action analgésique supérieure à celle de la morphine, antistress, et antinociceptive.

pancréatiques, surtout par immunité, les sécrétions d'hormones hypophysaires et l'ACTH et la β -endorphine qu'elle stimule.

Enfin elle possède une action inhibitrice sur la réponse de la gastrine au repas et de l'insuline dans différentes conditions de stimulation.

1.1.4. Les autres sites de production de la CT [14]

Une élévation du taux de la CT peut être observées dans d'autres situations pathologiques : l'insuffisance rénale, l'hypergastrinémie (anémie de Biermer, syndrome de Zollinger-Ellison), les pancréatites aiguës, les hypercalcémies liées ou non à une hyperparathyroïdie ou une intoxication à la vitamine D, les carcinoïdes bronchiques et digestifs, les phéochromocytomes, les neuromes muqueux, les mélanomes, les cancers pulmonaires à petites cellules, les adénocarcinomes mammaires...

La CT produite par ces cancers n'est pas différente de la CT native. Sa détection a une valeur de marqueur tumoral dans certains cas. Mais cette sécrétion de CT ectopique n'est pas stimulable par la pentagastrine.

1.1.5. La méthode de dosage [14]

Le dosage biologique de la CT, fondé sur son effet hypocalcémiant, n'est plus utilisé en méthode courante. Il a été remplacé par le dosage radio-immunologique (RIA), utilisant des anticorps polyclonaux produits chez l'animal immunisé par la CT synthétique monomère ou une partie de sa séquence.

cules immunoréactives dont l'hétérogénéité, absolue et circulante, est responsable d'une variabilité importante des résultats et d'une sensibilité réduite (50 à 100 pg/ml).

Le dosage immunoradiométrique (IRMA), le plus appliqué, utilisant deux anticorps monoclonaux, reconnaît la CT monomère et sa sensibilité permet la détection de taux supérieurs à 2,5 pg/ml.

Cependant, du fait de différences dans les standards et dans le couple d'anticorps monoclonaux utilisés, les valeurs de CT dosées par des trousse différentes peuvent varier : ces différences doivent être connues et prises en compte pour l'interprétation adéquate des valeurs de CT dans le diagnostic et la prise en charge des CMT. A noter que, pour l'instant, seules deux trousse (Elsa-hCT et IRMA-CT, CisBio International) ont été évaluées par le GTE, la trousse Elsa-hCT (et actuellement IRMAcCT) étant considérées comme trousse de référence dans les différents travaux cités.

1.1.6. Les taux circulants de la CT

La plus grande concentration de CT immunoréactive est retrouvée dans la thyroïde. Néanmoins, le stock principal est dans le poumon. La thyroïdectomie ne modifie pas les concentrations plasmatiques de l'hormone. Cependant la réponse au calcium ou à la pentagastrine est abolie chez les thyroïdectomisés. L'homéostasie calcique reste intacte. Il en est de même pour la densité osseuse [14].

La valeur normale de la CT est variable selon la technique de dosage utilisée et selon l'âge. Sur une population de référence, les taux normaux de CT circulante sont inférieurs 10 pg/ml avec les méthodes IRMA. Toutefois ces taux sont à

de la variabilité physiologique au cours du

Chez l'enfant, les normes de CT évaluées par la trousse de dosage Nichols diffèrent en fonction de l'âge : inférieures à 40 pg/ml pour les nourrissons de moins de 6 mois, inférieures à 15 pg/ml entre 6 mois et 3 ans, et au delà de 3 ans, où les valeurs de CT rejoignent les valeurs adultes (inférieures à 10pg/ml).

En pratique, toute mesure de CT supérieure à 10 pg/ml doit être recontrôlée de principe : pour des valeurs limite supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment l'absence de jeûne, pouvant artéfactuellement majorer les valeurs de CT. Il convient ensuite de s'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hypercalcitoninémie (inhibiteurs de la pompe à proton [17]) et d'éliminer les causes d'hypercalcitoninémie évidentes, comme l'insuffisance rénale. Dans un second temps, une hypercalcitoninémie basale confirmée doit conduire à la réalisation d'un test de stimulation par la Pentagastrine.

Pour des valeurs de CT > 10 pg/ml (dosage CisBio International), 41 % des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne étaient porteurs d'un CMT, ce qui permet dans cette situation clinique d'établir une sensibilité de 70 % et une spécificité de 97,6 %. A noter cependant que d'authentiques micro-CMT peuvent être méconnus en préopératoire du fait d'une CT inférieure à 10 pg/ml (0,17 % dans la série du GTE) [11].

Différentes épreuves de stimulation de la sécrétion de la CT ont été développées pour mieux caractériser les sécrétions anormales.

a. Le test à la pentagastrine [9] [11] [14]

La pentagastrine stimule la sécrétion de CT par les cellules C thyroïdiennes tumorales ou hyperplasiques.

Le protocole préconisé par le GTE consiste en l'injection intraveineuse lente de 3 minutes, chez un enfant à jeun depuis 12 heures, de 0,5 µg/kg de pentagastrine (Peptavlon®), diluée dans 5ml de NaCl isotonique ; cette dose correspond à 2µl/kg. Les dosages de la CT sont réalisés aux temps T-5 min T 0, T+3 min, et T+5 min. Les réponses maximales sont obtenues aux temps T+3 min et T+5 min.

Ce test est contre-indiqué lorsqu'il existe une hypersensibilité à la gastrine, une hémorragie digestive récente, une grossesse (qui n'est pas rare chez la fille pubère) et une maladie asthmatique.

L'existence d'une allergie et/ou troubles cardiaques ne constitue pas une contre-indication absolue mais doit être prise en compte par l'équipe médicale.

Les effets indésirables observés sont à type de crampes, de nausées voire de vomissements, de tachycardie ou bradycardie, d'hypotension, de troubles visuels, de sensation de chaleur dans la région cervicale, de contractions œsophagiennes ou gastriques, de malaise « indéfinissable ».

Il faut donc, avant de débiter le test, prévenir et rassurer le sujet, et savoir interrompre celui-ci en cas de malaise.

est normal quand le pic ne dépasse pas 30 pg/ml.

- Un pic entre 30 et 100 pg/ml nécessite un deuxième test dans un délai de 3 à 6 mois, pour vérifier la permanence, voire la progression du pic.
- Un pic supérieur à 100 pg/ml traduit en principe la présence d'un adénocarcinome ou parfois une simple hyperplasie des cellules C.

En règle, dans le CMT, le pic de CT est supérieur à 100 pg/ml [55] : ainsi, dans deux séries cumulant près de 12000 patients, une réponse de la CT à la Pg supérieure à 100 pg/ml était trouvée dans tous les cas de CMT. Cependant, d'authentiques CMT (en règle microscopiques) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que CMT (goitres multinodulaires bénins, adénomes colloïdes, cancers thyroïdiens différenciés, thyroïdites chroniques) peuvent s'accompagner d'une réponse à la Pg, en règle inférieure à 100 pg/ml) [52] [53] témoignant d'une hyperplasie des cellules C (HCC) réactionnelle.

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère le plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT : une CT basale de 30 pg/ml ou une réponse de la CT sous Pg de 200 pg/ml sont hautement prédictifs d'un CMT, avec une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 80,6 % [52].

Le GTE recommande aujourd'hui de traiter dès que le pic dépasse 30 pg/ml confirmé à deux reprises ou qu'il est supérieur à 100 pg/ml d'emblée.

b. Le test de perfusion calcique

Le calcium, principal stimulus physiologique, peut également être utilisé.

mg/kg en 4 heures) a été remplacée par une
perfusion sur 10 min de 100 mg ou 3 mg/kg de gluconate de calcium.

L'élévation pathologique de la CT est observée en 30 min dans la première
épreuve, dès la 10^{ème} minute dans la seconde.

Ce test ne se fait plus actuellement. Il a été remplacé par le test à la
pentagastrine.

c. Les autres tests

D'autres stimuli ont été évalués pour déceler des sécrétions anormales de CT : le
glucagon, l'alcool, l'oméprazole [17] ...mais l'inconstance des résultats réduit
leur intérêt dans la détection des CMT.

La production excessive de CT est la base du diagnostic et du suivi des CMT. Il
constitue donc le marqueur biologique le plus fiable. Ces tests sont d'un grand
intérêt car ils offrent la possibilité de diagnostiquer de façon précoce des
tumeurs occultes, infracliniques. Leur utilisation systématique chez les
apparentés de patients atteints permet, par ailleurs, de découvrir des formes
familiales asymptomatiques.

1.2. L'antigène carcino-embryonnaire ACE

L'ACE est une glycoprotéine de surface mise en évidence également par
immunofluorescence spécifique.

Cet autre marqueur tumoral manque de spécificité car il est observé dans de
nombreux autres processus tumoraux, inflammatoires ou toxiques (alcool,
tabac).

CE ne s'observent que si le taux de CT est anormal, le dosage conjoint de la calcitonine et de l'ACE est d'une très grande spécificité et sensibilité [11].

L'ACE a été retrouvé élevé dans plus de 50% des patients avec CMT et est souvent associé à la présence de métastases [18].

Il constitue essentiellement un marqueur tumoral de l'évolutivité de l'affection.

Si l'exérèse totale de la tumeur a été effectuée, le taux d'ACE se normalise lentement (2mois environ), alors que celui de la CT se normalise en 24 heures.

Par ailleurs, certaines formes évolutives s'accompagnent de taux élevés mais stables de CT, voire d'une baisse de la CT, tandis que l'évolutivité est parfois mieux traduite par l'élévation de l'ACE [14].

Les techniques immunoscintigraphiques utilisant des anticorps monoclonaux anti-ACE marqués à l'Indium 111 et à l'Iode 131 rencontrent de bons résultats pour la localisation de lésions résiduelles [18].

Le dosage de l'ACE revêt donc un intérêt dans le suivi du patient et possède un rôle pronostic important. Son ascension progressive en postopératoire signe en règle générale l'apparition de métastases à distance, tandis que sa normalisation reflète la stabilisation des lésions [9].

1.3. Les autres sécrétions du CMT

A côté de la calcitonine et de l'ACE, sont retrouvés la Katalcalcine, l'Histamine, l'Enolase Neuronale Spécifique, la Somatostatine, la Bombésine, l'ACTH, la β -endorphine, l' α -HCG, la Neurotensine, la Dopa décarboxylase, le VIP, la Substance P, la Sérotonine, la Prostaglandine, le CCK, l'Insuline, le Glucagon,

e A, la Leu-enképhaline, le 5 HIAA,

Le taux d'ACTH est souvent élevé mais seule sa forme biologiquement active peut être responsable d'un syndrome de Cushing paranéoplasique dont l'origine thyroïdienne ne doit pas être méconnue.

La Somatostatine et la Bombésine « gastrine releasing factor » ont aussi fréquemment un taux élevé dans le plasma et surtout dans la tumeur.

Aucun de ces peptides ne semble propre à une étiologie.

2. Les explorations radiologiques [4]

2.1. L'échographie thyroïdienne [26]

Elle permet une étude morphologique du nodule thyroïdien et la recherche d'adénopathie dans le cadre d'un bilan locorégional.

Le CMT apparaît volontiers comme un nodule hypoéchogène médiolobulaire avec des mouchetures hyperéchogènes disséminées accompagnées d'images ganglionnaires de même échostructure.

Cet examen renseigne sur les détails topographiques dans l'évaluation de la localisation et de taille de la tumeur primitive.

2.2. La radiographie simple

Dans certains cas, la radiographie simple du cou peut montrer des calcifications denses et irrégulières de la tumeur primitive et des ganglions cervicaux, ainsi qu'un élargissement du médiastin dû à des métastases.

Celles-ci sont utilisées en acquisitions planes ou si besoin tomographiques, en balayage corps entier ou centré sur la région cervicale.

Différentes molécules marquées et susceptibles de se fixer de façon suffisante et plus ou moins spécifique sur le tissu tumoral ont été utilisées ces dernières années.

Il peut s'agir soit du technétium, soit de l'iode 123, soit de la méthyliodobenzylguanidine marquée à l'iode 131 (I131 MIBG), soit l'acide dimercaptosuccinique technétium 99m (99m-Tc-DMSA) dans sa forme pentavalente.

Elles montreront le plus souvent un nodule thyroïdien froid et renseigneront sur les éventuelles localisations métastatiques, sur la présence d'un phéochromocytome ou sur les sites tumoraux résiduels.

3. La cytoponction à l'aiguille fine

La cytoponction à l'aiguille fine est réalisée devant un nodule froid. Elle rendra possible le diagnostic, si elle est effectuée par un opérateur expérimenté et complétée par un immunomarquage à la CT.

Les étalements sur lame révèlent des cellules polygonales ou en fuseau avec un cytoplasme granuleux. Mais souvent on retrouve un polymorphisme extrême.

La certitude diagnostique peut être apportée par la mise en évidence d'un immunomarquage positif avec des anticorps anti-calcitonine et anti-ACE. Cet immunomarquage doit être réalisé devant tout cas où les résultats cytomorphologiques sont ambigus [19].

la possibilité d'établir un diagnostic à ce stade a des conséquences très importantes dans la prise en charge thérapeutique ; il ne s'agit plus d'un simple nodule thyroïdien mais d'un CMT...

Elle connaît néanmoins des limites dans son interprétation et des difficultés de réalisation par la position et la taille du nodule étudié. Outre les prélèvements inadéquats, l'analyse cytologique d'un CMT peut être délicate du fait des grandes variabilités d'aspects [20]. Le diagnostic de malignité peut être suspecté, mais le type histologique de la tumeur n'est pas toujours précisé [20].

P. Niccoli a réalisé une étude sur 1167 patients porteurs de nodules thyroïdiens avec dosage systématique de la calcitonine. Chez ces 1167 patients, 16 CMT ont été diagnostiqués dont 10 ont bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine avant la chirurgie. Sur ces 10 cytoponctions, seulement 3 cas de CMT ont pu être diagnostiqués. Dans 5 cas l'examen n'a retrouvé de CMT alors que le taux basal de CT pouvait le détecter et dans 2 cas, l'examen a conduit à un faux diagnostic de carcinome thyroïdien anaplasique et le dosage du taux de CT a permis de rectifier le diagnostic [21].

De part les limites dans sa réalisation et dans son interprétation, cette technique est peu utilisée en pratique courante.

4. L'enquête génétique

Les formes héréditaires du cancer médullaire de la thyroïde bénéficient actuellement d'un dépistage génétique mettant en évidence des mutations germinales sur le protooncogène RET.

Il permet de reconnaître les formes héréditaires de la maladie et de connaître, dans les familles à risque, les sujets prédisposés, et ainsi de focaliser le suivi sur ces sujets à risque et leur descendance.

Cet aspect génétique sera traité ultérieurement (cf. le dépistage génétique).

Critères anatomopathologiques

La première approche a été très descriptive et Hazard individualise en 1959 le CMT parmi les cancers anaplasiques de la thyroïde sur l'existence d'un stroma amyloïde.

Actuellement, le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde repose sur la mise en évidence d'une sécrétion de calcitonine in situ rendue possible par les techniques d'immunohistochimie appliquée soit sur des étalements cytologiques obtenues par ponction, soit sur une pièce de thyroïdectomie.

Seul l'anatomopathologiste permet d'affirmer le diagnostic qui n'est souvent évoqué qu'en per- ou postopératoire.

1. Aspects macroscopiques

1.1. Taille

La taille est variable. Leur diamètre varie entre 1 à 2 mm et 8 à 10 cm. Tout un lobe peut être tumoral.

Il s'agit d'une tumeur le plus souvent nodulaire, solide, ferme, de couleur blanchâtre ou jaunâtre ne possédant souvent pas de capsule [22].

La masse tumorale est en générale bien circonscrite, mais peut réaliser des aspects infiltrants et envahir les tissus adjacents.

1.3. Topographie

La tumeur est le plus souvent située dans les zones de prédominance des cellules C, c'est-à-dire à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens en position centrale.

Dans quelques cas, la localisation de la lésion est inhabituelle, antérieure, au niveau d'un pôle inférieur.

Le caractère uni- ou bilatéral de la tumeur ou multiple d'un côté ou des deux côtés est fondamental. La pièce opératoire doit donc être analysée dans son intégralité.

La bilatéralité de l'affection, même asymétrique, est un solide argument en faveur de la forme familiale [4].

2. Aspects histologiques [5]

Ils sont variables d'une tumeur à l'autre, voire au sein de la même tumeur.

Le caractère trabéculaire de la prolifération ne doit pas à tort faire considérer ce carcinome comme une tumeur peu différenciée de la thyroïde. La notion de différenciation dans les tumeurs endocrines repose, non sur la disposition architecturale, mais sur leur matériel sécrétoire.

Elles représentent environ 80% des cas.

L'architecture tumorale est en général compacte, en amas cellulaires, massifs ou lobules longés par les capillaires grêles d'un stroma de type endocrinoïde, parfois franchement angiomateux.

2.1.1. Les cellules

Elles sont rondes ou polyédriques, voire plasmocytoïdes ou au contraire fusiformes.

L'anisocaryose nucléaire est modérée, les mitoses sont rares ou absentes. Parfois des cellules multinucléées peuvent être rencontrées. Certains noyaux possèdent une inclusion cytoplasmique intranucléaire.

Le cytoplasme cellulaire granuleux, pâle, éosinophile ou grisé, étendu, peut sembler absent ou vide par artefacts.

Les grains neurosécrétoires sont bien mis en évidence en microscopie optique par le Grimélius qui est positif dans plus de 50% des cas. A l'heure actuelle, on préfère lui substituer un immunomarquage par la chromogranine A dont l'étude ultrastructurale révèle la présence de petits grains denses, cernés par un halo clair dont le diamètre moyen est de 100 à 300 nm. En général des grains de plusieurs tailles peuvent être visibles au sein d'une même cellule [5].

2.1.2. Le stroma tumoral

Il est de répartition inégale d'une tumeur à l'autre, voire d'un secteur à l'autre. Il peut être émaillé de calcifications ou de calcosphérites.

spécifique de cette tumeur, il est fait d'un mélange en proportion variable de substance hyaline et d'amyloïde.

La substance amyloïde, rouge congo positif, est composée en ultrastructure d'agrégats de fins filaments de 6 à 10 nm de diamètre, dont certains ont un aspect microtubuleux.

La présence d'une immunoréactivité à la calcitonine est confirmée après l'immunomarquage par l'immunogold.

Ces caractéristiques morphologiques particulières peuvent permettre un diagnostic de CMT dès la cytoponction thyroïdienne. Il existe, dans au moins 10% des cellules recueillies sur le frottis d'étalement, des micrograins rouges intracytoplasmiques après coloration par le May Grünwald Giemsa. Un immunomarquage à la calcitonine sur la cytologie peut être effectué sur les étalements déjà colorés par la méthode de Papanicolaou.

2.2. Formes atypiques

Elles peuvent constituer d'importants pièges diagnostiques ; elles représentent probablement toutes les expressions morphologiques possibles de la cellule C, tant dans ses états sécrétoires que dans son développement embryologique.

2.2.1. Atypie en fonction des cellules

Les cellules peuvent être oxyphiles, riches en mitochondries en microscopie électronique ou à cytoplasme clair.

Des formes à cellules géantes ou à petites cellules sont également décrites. Le problème réside dans la classification, à tort, de ces formes parmi les cancers anaplasiques thyroïdiens à petites cellules ou dans le rattachement à une

de même type de la thyroïde. Son diagnostic est difficile, son pronostic invariablement défavorable. Il semble qu'il faille considérer cette forme comme dédifférenciée de CMT.

Le diagnostic de CMT peut cependant être posé dans ces tumeurs, si un immunomarquage même faible à la calcitonine est retrouvé, un ACE en général positif est un contexte familial connu.

2.2.2. Atypie en fonction de l'architecture

On décrit des CMT d'architecture papillaire, en général par artefacts et ébranlement cellulaire, d'architecture glandulaire, avec aspects en tubes ou en rosettes, et enfin d'exceptionnels aspects malpighiens.

2.2.3. Atypie en fonction du matériel sécrétoire

Depuis 1970, la présence de stroma amyloïde ne paraît plus indispensable au diagnostic de CMT. Il peut être peu représenté ou faire totalement défaut (15 à 20% des cas) [5].

Les autres sécrétions rencontrées peuvent être du mucus ou de la mélanine.

Il semble donc, qu'avant de poser le diagnostic de CMT, il faille éliminer un cancer papillaire, un cancer vésiculaire bien ou moyennement différencié, une tumeur à cellules oxyphiles, un adénome trabéculohyalinisant, voire une métastase. Seul un immunomarquage positif à la calcitonine permettra de parvenir à un diagnostic correct.

2.3. Remaniements

Certains cancers médullaires rares ont une présentation kystique. Le diagnostic sera effectué sur la bordure tumorale restante.

moins extensifs, peuvent aussi être rencontrés dans les CMT. Leur présence semble de mauvais pronostic.

3. Aspects immunohistochimiques [5]

Un préalable au diagnostic de CMT est la mise en évidence de calcitonine dans la tumeur. Celle-ci doit être recherchée par immunomarquage sur coupes histologiques après fixation et inclusion en paraffine. Certains résultats négatifs sont le fait d'une mauvaise fixation ; on préférera, alors, le paraformaldéhyde ou le formol à 10% au liquide de Bouin.

Avant d'affirmer la négativité de la calcitonine, il faut multiplier les immunomarquages, utiliser même des anticorps monoclonaux dirigés contre les différents épitopes de la calcitonine.

Le résultat de l'immunomarquage par la calcitonine est exprimé en % de cellules tumorales positives, supérieur ou inférieur à 50% [24].

Cet immunomarquage est toujours possible à posteriori et permet donc de poser le diagnostic de CMT devant une métastase dont l'aspect est celui d'un adénocarcinome apparemment peu différencié [4].

Les cellules du CMT peuvent par ailleurs être marquées par un immun-sérum anti-ACE ou par la chromagranine A. l'ACE est un marqueur non spécifique des cellules C mais est retrouvé, suivant les séries, dans 77 à 100% des cas [23]. Il constitue un marqueur complémentaire très utile pour confirmer le diagnostic de CMT.

Le résultat de l'immunomarquage par l'anti-ACE sera également exprimé en pourcentage de cellules tumorales positives, supérieur ou inférieur à 50%.

confirmé par le résultat de l'immunomarquage par la calcitonine (supérieur à 1% des cellules marquées) [4] et par celui de l'immunomarquage par l'anti-ACE [24].

4. Les micro-CMT

Un micro-CMT est un cancer de moins d'un centimètre de plus grand axe. Il peut être de découverte fortuite ou détecté biologiquement avant l'intervention (syndrome clinique particulier avec diarrhée, enquête familiale...) [4].

Le risque métastatique n'est pas nul. Cependant il est le plus souvent locorégional [23] [25].

5. CMT et hyperplasie des cellules C

Les cellules C qui secrètent la calcitonine ont pour origine le neuroectoderme.

Un contingent cellulaire C normal est défini en général par des cellules isolées ou groupées par 2 ou 3, voire 6, de topographie inter- ou parafolliculaire. Certaines incidences de coupe peuvent donner l'impression qu'elles sont de topographie interstitielle.

Il semble admis que ce contingent n'est plus normal lorsque au moins 4 follicules ou amas cellulaires comportent plus de 6 cellules C, et en général 20 ou plus, pour un plan de coupe examiné [5]. Le GTE, quant à lui, propose le critère suivant : il faut plus de 40 cellules C par cm² de thyroïde examiné ou au moins 3 champs de plus de 50 cellules au grossissement x100 [24].

La répartition de ces cellules est variable en fonction de l'âge et du sexe. Leur nombre augmente chez le nouveau-né dans la période immédiatement postnatale

», surtout chez le sexe masculin où des nodules
de au moins 500 cellules ont pu être décrits sans pathologie associée connue.

Certaines particularités anatomiques s'accompagnent d'une augmentation des cellules C dans des proportions non définies. Il s'agit des « solid cell nest », ou amas cellulaires compacts, considérés comme des vestiges du corps ultimobranchial dérivé de la quatrième poche pharyngée de l'embryon.

Bien que longtemps considérée comme un stade pré-tumoral, l'hyperplasie à cellules C peut aussi se rencontrer, de façon isolée, en dehors du CMT, lors d'une sécrétion excessive de TSH, d'hypergastrinémie, de traitement par la cimétidine, d'hypercalcémie et avec des tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes [5] [25].

La mise en évidence d'une hyperplasie à cellules C est difficile et doit être effectuée par des anatomopathologistes spécialisés. Elle repose sur un immunomarquage systématique à la calcitonine et à l'ACE des coupes histologiques. Ces deux marqueurs sont présents au niveau des cellules C de façon homogène.

L'hyperplasie à cellules C se situe préférentiellement à l'union tiers moyen et tiers supérieur [24].

Lorsqu'elle est évidente, elle réalise des couronnes autour des follicules thyroïdiens, des amas nodulaires de plus de 6 cellules, voire 50 à 200 cellules ou des plages diffuses entre plusieurs follicules qui sont respectés.

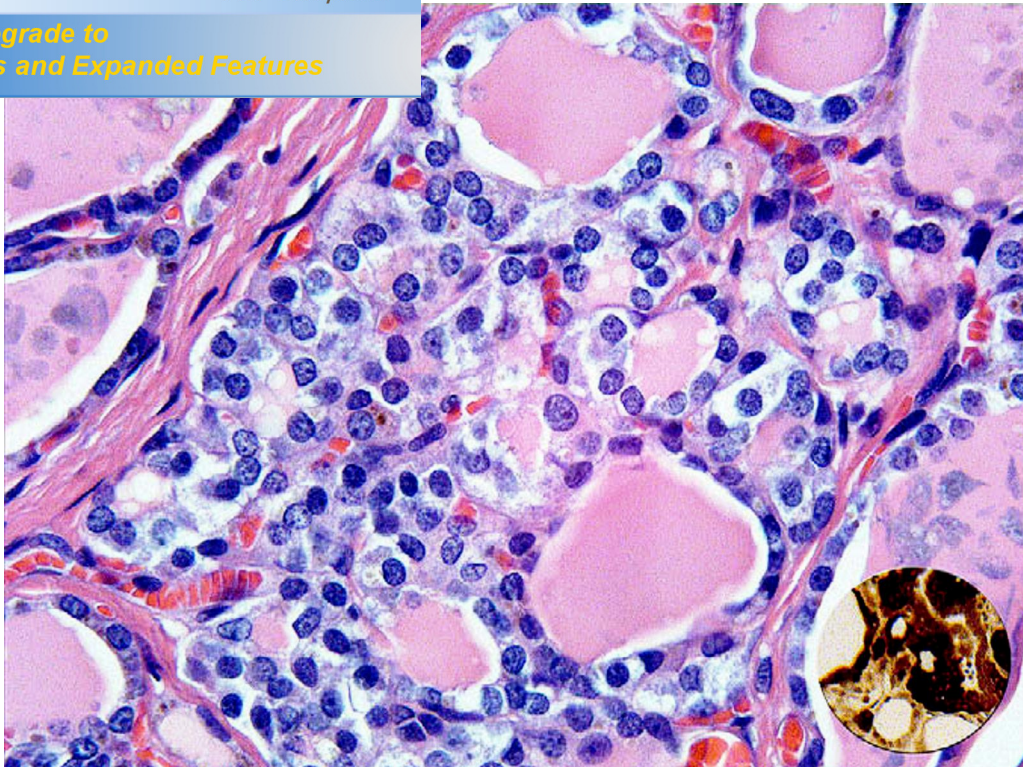
Lorsque celle-ci n'est pas évidente, la multiplication des coupes permettra en général de constater non de larges amas ou des plages de cellules C, mais une augmentation globale du nombre de ces cellules par vésicule, du nombre de

C par lobule, du nombre de lobules présentant

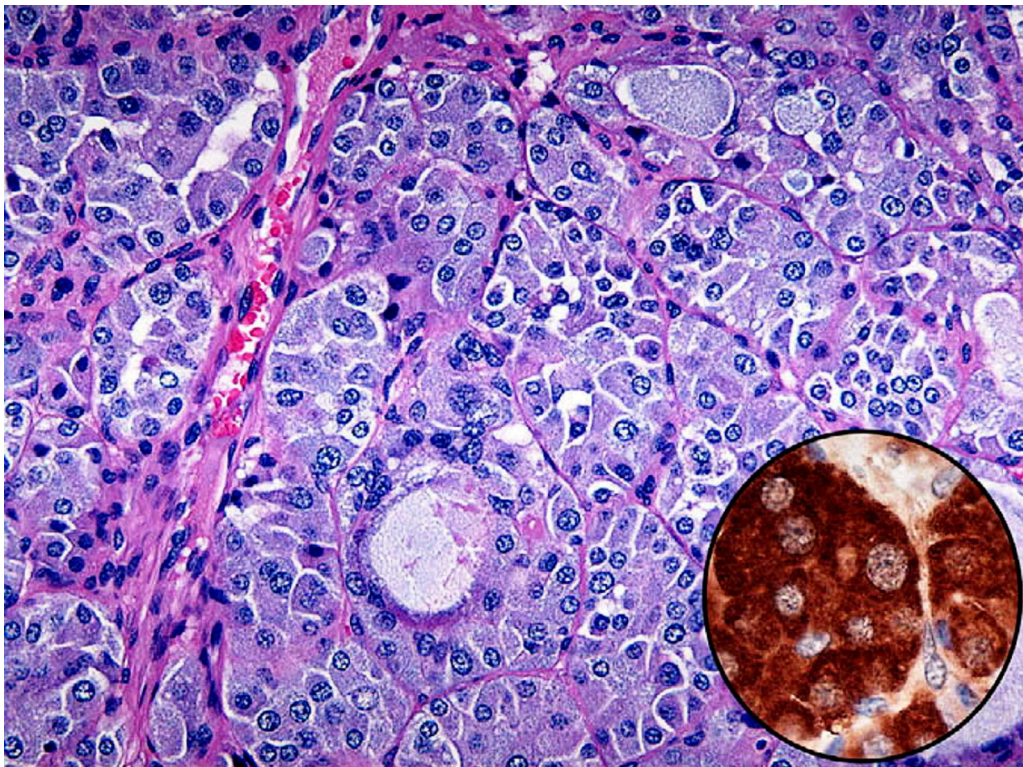
de tels aspects.

La bilatéralité de l'hyperplasie des cellules C, quant à elle, est un argument en faveur d'une forme familiale.

La détermination du passage de l'hyperplasie à cellules C à la cancérisation repose sur de petits signes : un certain pléomorphisme cellulaire, des noyaux trop volumineux, un nucléole trop visible, et surtout l'élaboration d'un stroma fibreux vont accompagner les cellules tumorales. Elles semblent franchir et rompre les basales vésiculaires et s'organiser autour d'une espèce de cicatrice fibreuse centrale. Une production d'amyloïde peut être rencontrée. Lors de l'immunomarquage par la calcitonine, la positivité de cette hormone devient d'intensité variable d'une cellule à l'autre [5].



Hyperplasie des cellules C mise en évidence par immunohistochimie



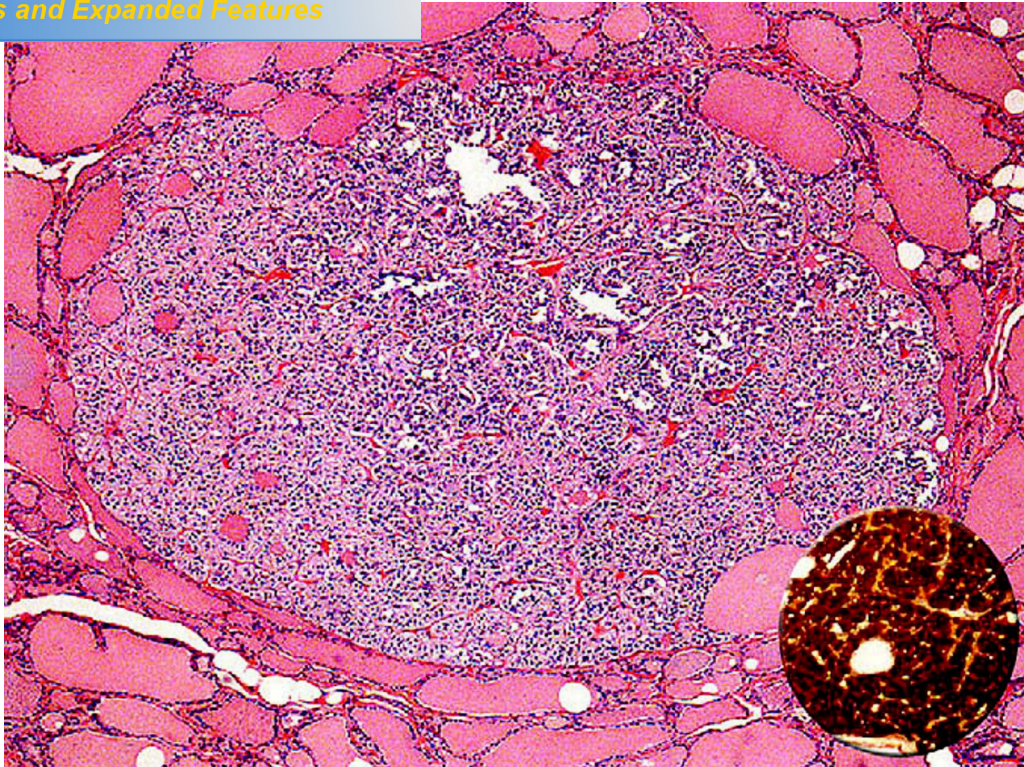
Carcinome médullaire mis en évidence par immunohistochimie



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



Microcarcinome médullaire mis en évidence par immunohistochimie

nes familiales

Le cancer médullaire de la thyroïde, héréditaire dans plus d'un quart des cas, est souvent un élément constant d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2. Ces NEM de type 2 associent plusieurs atteintes de tissus endocriniennes, tous issus de la crête neurale, tels le phéochromocytome, l'adénome et/ou l'hyperplasie parathyroïdienne et les neuromatoses.

1. Les associations à d'autres endocrinopathies

1.1. Le phéochromocytome

Les phéochromocytomes sont des maladies rares et hétérogènes dont 30 % se présentent dans un contexte héréditaire [30]. Appelé aussi tumeur chromaffine, il synthétise, stocke et sécrète des catécholamines et provient le plus souvent de la médullosurrénale.

L'appartenance des cellules C et des cellules médullosurrénales au système APUD dérivant de la crête neurale explique que la transmission d'une prédisposition au cancer par une ou plusieurs anomalies au niveau des cellules souches peut conduire à l'association CMT-phéochromocytome et neuromatoses.

1.1.1. Caractères généraux

La prévalence du phéochromocytome chez les patients déjà porteurs d'un CMT varie de 5,5% à 100% dans des familles avec une NEM type 2 [28].

se présente en deux temps, voire multiple et rarement bilatéral. En effet, une étude européenne d'E. Modigliani sur 300 patients porteurs de NEM type 2 retrouve une fréquence de phéochromocytome malin de 4% [29]. Cette même étude met en évidence la fréquence de la bilatéralité du phéochromocytome ; le développement était bilatéral dans 67,8% de la population étudiée (139 sur 205).

Une autre étude de J. R. Howe retrouve la même proportion de bilatéralité ; 70% de phéochromocytome bilatéral (23 patients sur 33) [28]. Néanmoins six autres patients qui s'étaient présentés avec un phéochromocytome unilatéral ont développé un phéochromocytome controlatéral lors de la période de suivi, avec un intervalle moyen de diagnostic de 11,4 ans.

La chronologie est par ailleurs variable entre le phéochromocytome et le CMT. Son apparition peut avoir lieu plus de 15 ans après le CMT et impose donc un suivi à long terme de ces patients. Mais il peut également être découvert avant le CMT ; il demande donc la recherche d'un CMT encore cliniquement inapparent par le dosage de la calcitonine ou après test de provocation à la pentagastrine, surtout si celui-ci est bilatéral ou est accompagné d'une hyperplasie de la médullosurrénale.

Dans l'étude sur 300 patients d'E. Modigliani [29], le phéochromocytome apparaît avant le CMT dans 25,1% des cas (2-13 ans), en même temps dans 34,7% des cas et après dans 40,2% des cas (2-17 ans). L'âge au moment de la mise en évidence de celui-ci n'est pas significativement différent selon si le phéochromocytome est découvert avant, avec ou après le CMT. Il semble de plus que le phéochromocytome soit plus fréquemment la première manifestation de la NEM 2A et qu'il apparaisse plus fréquemment après le CMT dans la NEM

maladies peut être prolongé, rendant donc
nécessaire un dépistage de façon indéfinie de la biologie surrénalienne.

Enfin, même si le phéochromocytome semble suivre une évolution indolente et progressive, une fréquence non négligeable de décès liée à celui-ci est retrouvée. Ceci est d'autant plus vrai que le phéochromocytome n'est pas diagnostiqué. Ce risque de décès par phéochromocytome implique donc la nécessité d'un dépistage systématique, même si le CMT est apparemment sporadique. Dans l'étude d'E. Modigliani [29], sur 39 décès, 25 étaient liés au phéochromocytome (64,1%). Parmi ces 25 décès, 10 survinrent chez des patients dont le phéochromocytome n'avait pas été diagnostiqué.

1.1.2. Symptomatologie clinique

La symptomatologie est liée à l'excrétion de catécholamines : poussées hypertensives ou hypotension orthostatique, céphalées, palpitations, sueurs...

Néanmoins une des caractéristiques cliniques de ces phéochromocytomes est leur discrétion, ce qui explique que les symptômes classiques ne se rencontrent que dans 38% des cas et en cas de phéochromocytome révélateur d'une NEM [27].

1.1.3. Examens paracliniques [27] [30]

C'est l'exploration biologique qui en permettra le diagnostic.

La chromatographie haute pression à phase liquide (HPLC) est la méthode de référence.

Le dosage des métanéphrines, normétanéphrines, adrénaline et noradrénaline libres ainsi que l'acide vanylmandélique est demandé sur les urines des 24 heures, au mieux trois jours consécutifs.

asmatiques, également sur HPLC donne des résultats similaires à condition que la créatinine soit normale. Leurs concentrations (métanéphrines libres plasmatiques) constituent le meilleur reflet de la production tumorale. Elles sont peu sensibles à l'insuffisance rénale. Alors qu'une concentration normale de métanéphrines plasmatiques exclut l'existence d'un phéochromocytome sécrétant symptomatique [30].

Le diagnostic biologique repose donc sur la mise en évidence d'une élévation des seules métanéphrines et qui sont plus sensibles et spécifiques que les catécholamines [30]. Le dosage de l'acide vanylmandélique doit être abandonné car trop peu performant.

Si le résultat de l'un des dosages pratiqués est anormal, l'imagerie complétera l'exploration. Elle peut reposer sur l'échographie, la tomодensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et sur la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine radiomarkée (MIBG) qui permettra de localiser la ou les tumeurs et d'en apprécier le volume.

La sensibilité de l'imagerie, quelle que soit la méthode, dépasse 90% [10].

1.1.4. L'étude anatomopathologique

Les phéochromocytomes des NEM de type 2A n'ont pas de caractère histologique spécifique par rapport aux phéochromocytomes sporadiques.

Les adénomes, dont la moitié sont bilatéraux, sont très fréquents (89%).

L'hyperplasie médullosurrénalienne précède les adénomes de 5 à 10 ans [10].

Leur bilatéralité est parfois simultanée, mais certains cas bien étudiés montrent un intervalle très long entre l'apparition du premier et du deuxième phéochromocytome.

L'hyperparathyroïdie est retrouvée dans les différentes statistiques avec une fréquence de 20 à 30% [31]. Il peut correspondre soit à un adénome parathyroïdien (20% des cas) unique ou multiple, soit surtout à une hyperplasie des parathyroïdes (80% des cas).

Compte tenu de la possibilité d'une élévation de la parathormone (PTH) avec hyperplasie parathyroïdienne secondaire à l'hypercalcitoninémie, la notion d'une calcémie élevée ou la présence d'un adénome sont indispensables au diagnostic.

L'hyperparathyroïdie peut se révéler chez les enfants de bas âges, mais comme pour le phéochromocytome, les séries récentes de sujets jeunes diagnostiqués, montrent que L'hyperparathyroïdie apparaît presque toujours après le CMT. Dans la série de NEM2A du GTE, L'hyperparathyroïdie n'est présente que chez cinq des 71 patients de moins de 20 ans atteints de CMT [32].

Les signes cliniques sont rares (25%) ; elle est asymptomatique dans 68% des cas. Des calculs rénaux sont retrouvés dans 23% des cas [10].

L'hyperparathyroïdie sera dépistée par une élévation de la calcémie, une hypophosphorémie et une élévation de la PTH.

Les constatations anatomopathologiques sont variables : adénome unique (50%), adénomes doubles (3%) ou alors hyperplasie des quatre glandes (47%) [10].

1.3. Les lésions neuro-cutanéomuqueuses et dysmorphiques

Le CMT peut également être associé, de façon très polymorphe, à des anomalies multiples toutes exemples de malignité, dont un ensemble caractéristique forme

Toutes ces anomalies surviennent peu après la naissance, dans la première année de la vie, et sont donc capitales à reconnaître. Elles doivent faire absolument rechercher le CMT et surtout la mutation spécifique de ce syndrome.

1.3.1. La ganglioneuromatose diffuse [10]

Elle se caractérise par des anomalies des fibres nerveuses qui évoluent sous deux formes.

Les neuromes sont constitués par un épaissement diffus ou nodulaire des lèvres ainsi que par un épaissement des paupières et des neuromes sous-conjonctivaux.

Au niveau de l'œil, il existe une hyperplasie diffuse des fibres de l'iris et de la rétine, ainsi que des fibres cornéennes qui sera mesuré à la lampe à fente.

Il peut s'y associer une ganglioneuromatose s'étendant sur tout l'intestin. Celle-ci va hérissier la langue et entraîner des troubles digestifs : une constipation chronique ou diarrhée intermittente, des vomissements, des difficultés d'alimentation ou des crampes abdominales. A un stade plus développé peut s'observer un mégacôlon et, au maximum, un pseudosyndrome de Hirschsprung de révélation néonatale (distension abdominale marquée, absence de mouvements intestinaux et troubles de la nutrition dus à l'occlusion chronique du côlon).

La biopsie montrera de nombreux ganglioneuromes.

1.3.2. Le syndrome dysmorphique [10]

Dans les NEM de type 2B, un syndrome de Marfan est associé au CMT dans 85 à

du squelette et des atteintes neuromusculaires atteignant les membres mais également le tronc. Ce syndrome deviendra plus manifeste au cours de la croissance.

Le faciès est évocateur par les grosses lèvres, la racine du nez élargie, les paupières épaisses et éversées, donnant un aspect acromégaloïde. Les gencives sont hypertrophiées, la voûte palatine ogivale.

La morphologie générale est longiligne, marfanoïde, avec hyperlaxité ligamentaire, pieds creux, genu valgum, lordose, scoliose, thorax en entonnoir. La musculature est peu développée et une faiblesse des muscles proximaux des extrémités est généralement observée.

Par contre, il n'y a jamais d'anomalies aortiques comme dans le syndrome de Marfan vrai.

1.3.3. Autres associations

Une anomalie cutanée décrite initialement comme « lichen amyloïde », actuellement rebaptisée « notalgia » consiste en une éruption prurigineuse située dans la partie haute du dos. Elle doit être recherchée car elle oriente le diagnostic vers une forme familiale de la maladie [32].

Un nésidioblastome (tumeurs des îlots pancréatiques) a également été décrit.

La neurofibromatose de Recklinghausen semble relever d'une autre anomalie génétique et exister dans des familles indépendamment du CMT.

Les autres associations semblent fortuites : cancer thyroïdien d'un autre type, hyperthyroïdie, cancer colique ou mammaire.

nes multiples de type 2

Elles sont réparties en 3 entités cliniques car elles présentent des particularités propres tant dans leurs circonstances de survenue que par leur évolution.

L'expression de la maladie est également variable chez mes sujets d'une même famille.

2.1. Les NEM de type 2A ou syndrome de Sipple [2] [10] [29]

Les NEM de type 2A associe CMT, phéochromocytome et/ou hyperparathyroïdie. Il s'agit de l'entité la plus fréquente.

La fréquence globale du phéochromocytome est de 50% [29]. L'incidence et l'expression de celui-ci sont très variables d'une famille à l'autre : dans certaines familles tous mes sujets atteints de CMT ont un phéochromocytome et dans d'autres parfois 1 seul patient sur 8. Il est habituellement bilatéral, la fréquence de leur bilatéralité atteignant 66% des cas, que ce soit d'emblée ou dans l'évolution. Il est souvent peu expressif et rarement malin. Et l'hypertension est peu marquée.

La fréquence moyenne de l'hyperparathyroïdie est de 30% [29].

Il existe une grande variabilité inter et intrafamiliale. En effet, la pénétrance de ces atteintes est incomplète et variable [12]. De plus, certaines familles de NEM de type 2A ont une pénétrance de phéochromocytome et/ou d'hyperparathyroïdie particulièrement faible [33], posant un problème de diagnostic différentiel avec des CMT familiaux isolés.

Plus exceptionnellement, la NEM2A est associée dans certaines familles à une maladie de Hirschsprung [34].

Elle atteint le sujet jeune et constitue un syndrome très rare qui associe CMT, phéochromocytome, des malformations et une ganglioneuromatose.

Le pronostic de cette affection est très sombre, ce qui explique que la transmission à la descendance est beaucoup plus rare. C'est pourquoi la présentation peut se faire dans un cadre apparemment sporadique (un seul cas connu dans une famille).

Le CMT se développe à un âge précoce et est plus agressif que dans les NEM de type 2A. Sa prise en charge a été révolutionnée par le caractère très spécifique de la mutation du protooncogène RET dans cette affection. Elle impose une thyroïdectomie prophylactique dès le plus jeune âge. Un consensus existe sur la nécessité de la thyroïdectomie dès les premiers mois de vie, quel que soit le chiffre de la CT basale ou stimulée [24].

La fréquence du phéochromocytome est 40 à 50% [29] et leur bilatéralité de 78,9%. Compte tenu de l'âge très précoce du CMT, le phéochromocytome se manifeste donc la plupart du temps après le CMT (62,5%).

2.3. La forme familiale de CMT isolé (F-CMT) [10]

Les familles de CMT isolé, sans autres manifestations associées, réalisent un contingent important des familles atteintes de CMT.

Dans ces familles, le nombre de sujets atteints peut être considérable, de 6 à 10, ou au contraire faible malgré une enquête extensive [6].

Cette forme évolue plus lentement et se manifeste plus tardivement que les NEM de type 2A et de type 2B.

que de 85,1 % et 8 % des patients sont décédés par le fait que le caractère familial y est moins systématiquement évoqué.

De plus, il y a une réelle difficulté à affirmer le caractère isolé du CMT familial. Le classement en F-CMT doit donc rester un diagnostic d'exclusion.

Au cours du suivi, 4 des familles du GTE au moins sont passées de F-CMT en NEM de type 2A, du fait de l'apparition d'un phéochromocytome plus de 10 ans après le CMT.

3. Aspects génétiques et dépistage

Des mutations germinales sur le protooncogène RET associées aux trois formes cliniques de NEM de type 2, ont été identifiées récemment [36].

La recherche de ces mutations permet, quand elles sont présentes, de porter le diagnostic de forme héréditaire de la maladie. La transmission de ces mutations se fait sur le mode autosomique dominant et atteint de façon égale les deux sexes. La pénétrance est proche de 100%, mais elle est variable en fonction de l'âge [11].

Ces mutations ont une localisation préférentielle sur le protooncogène RET.

L'analyse d'un grand nombre de familles, depuis la mise en évidence de ces mutations germinales, permet de retrouver des corrélations entre les localisations de la mutation sur le gène (génotype) et la présentation clinique de la maladie (phénotype).

L'analyse du gène RET est donc un outil précieux pour la prise en charge clinico-biologique des familles à risque.

3.1.1. Structure du gène RET

Le gène prédisposé pour la NEM 2A fut localisé, par analyse de groupe de liaison, sur la région péricentromérique du chromosome 10, bande q11.2, en 1987 [37]. Lairmore et al. [38] confirma cette découverte et montra que les gènes de la NEM de type 2B et du F-CMT étaient également localisés sur la même région.

Le protooncogène RET se situe entre la sous-unité β du récepteur de fibronectine (FNRB), un marqueur ADN sur le bras court proximal du chromosome 10 et deux loci sur le bras long du chromosome 10, appelés, « interstitial retinal binding protein » (IRBP) et « myosin creatinine kinase » (pMCK2).

Il est d'une longueur de 60 kilobases et est constitué de 20 exons [10].

3.1.2. Rôle du gène RET et mutations

Le gène RET code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand a été récemment identifié comme étant le Glial-Derived Nerve Growth Factor ou GDNF [39].

Ce récepteur est exprimé dans toutes les cellules issues de la crête neurale. Il comprend 3 domaines : extramembranaire, transmembranaire et intracellulaire.

La fixation du ligand au niveau de la partie extracellulaire entraîne une activation de la région tyrosine kinase intracellulaire, avec phosphorylation de cette protéine et de ses cibles intracellulaires [39].

il existe 2 régions fortement conservées entre espèces. L'une est une région caractéristique des cadhérines, molécules impliquées dans les processus d'adhésion cellulaire calcium-dépendants. L'autre est une région riche en cystéines, de localisations juxta-membranaire. Ces 2 régions sont indispensables à la bonne conformation de la protéine.

Toutes les mutations décrites à ce jour affectent deux domaines fonctionnels de la protéine RET : la région riche en cystéine (extracellulaire) et le domaine tyrosine-kinase (intracellulaire) [40].

La NEM2 est liée à la mutation germinale activatrice dominante du proto-oncogène RET situé sur la région péricentromérique du chromosome 10 (10q11.2). C'est le seul cancer héréditaire connu lié à la mutation dominante d'un protooncogène, et il représente à ce titre un véritable modèle de tumorigénèse [36].

3.2. Corrélations phénotype-génotype

La bonne corrélation phénotype-génotype dans les NEM2 en fait un modèle unique en oncogénétique, d'autant que de réelles implications pratiques, en terme de prise en charge et de traitement en découlent. Une mutation germinale du protooncogène RET est en effet retrouvée dans 99% des NEM2B, 98% des NEM2A, et dans 95% des FMTC [36].

3.2.1. NEM de type 2B

Le phénotype NEM2B est associé dans plus de 98 % des cas à une mutation de

codant pour le domaine intracellulaire tyrosine kinase du récepteur, sur le codon 918, dans l'exon 16 (fig. 1).

Une minorité (5 %) des mutations du NEM2B affectent le codon 883 dans l'exon 15 ou 922 dans l'exon 16.

Des double mutations ont également été rattachées à ce phénotype, respectivement aux codons 804/806 dans l'exon 14 et 804/904 dans les exons 14 et 15 : si le phénotype n'est pas différent des autres formes de NEM2B pour le premier cas, la seconde double mutation se caractérise par l'absence de morphotype Marfanoïde[41].

3.2.2. NEM de type 2A

Concernant le phénotype NEM2A (fig. 1), les mutations siègent majoritairement dans l'exon 11 au codon 634, les mutations dans l'exon 10 (609-611-618-620) étant retrouvées dans environ 14% des cas. D'autres mutations dans les exons 10 et 11 ont été rattachées à un phénotype NEM2A dans un nombre de cas restreint: mutations ponctuelles du codon 624 de l'exon 10 et des codons 630, 631, 640 de l'exon 11 et duplications de 9 et 12 paires de bases (codons 634-636, exon 11), les phénotypes cliniques n'étant pas différents des formes plus classiques.

Des mutations de RET identifiées dans la portion du gène codant pour le domaine intracellulaire tyrosine kinase sur les codons 790, 791 (exon 13) et 804 (exon 14) peuvent être également associées à un phénotype NEM2A (fig. 1). Plus récemment, ont été décrits l'association d'un phéochromocytome à un CMT dans une famille avec mutation de RET dans l'exon 15, au codon 891 [42], et dans une famille avec mutation dans l'exon 8 faisant rattacher ces

ment associés au phénotype FMTC, à celui

Une étude menée en 2006 par une équipe marocaine et portant sur 30 individus [43] montre que le phénotype NEM2A a été limité à des mutations dans l'exon 11 au niveau du codon 634, mais il y avait différentes substitutions d'acides aminés (remplacements de la cystéine avec de l'arginine, la tyrosine ou le tryptophane).

3.2.3. F-CMT

Le phénotype FMTC est associé dans 40 % des cas à des mutations de RET situées dans les exons 10 et transformant l'une des 4 cystéines du domaine extramembranaire en position 609-611-618-620 en un autre acide aminé, les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38 % des cas) (fig. 1). Le phénotype observé est très similaire à celui rencontré dans les NEM2A qui partagent le même spectre de mutations [36].

Actuellement, du fait de l'analyse systématique de RET devant tout CMT, le phénotype FMTC est dans 74 % rattaché à des mutations localisées dans le domaine intracellulaire de RET : dans les exons 13 (codons 768, 790, 791), 14 (codons 804 et 844), et 15 (codon 891), la moitié d'entre elles étant situées dans l'exon 14.

Ces FMTC se présentent souvent comme des CMT sporadiques : ils sont retrouvés à un âge plus tardif généralement chez les adultes, et pour 43 % d'entre-eux le diagnostic est fait devant un goitre multinodulaire avec élévation de la CT de base [44].

l'apparition en règle plus tardive épargnant en quelque sorte les enfants, avec des stades anatomocliniques de la maladie peu avancés, bien que le potentiel invasif et métastatique de ces CMT existe [44][45].

À noter récemment, une mutation ponctuelle dans le codon 912 de l'exon 16 qui a été rattaché à un phénotype FMTC malgré sa localisation dans le domaine tyrosine kinase proche du locus NEM2B [46].

Des double mutations de RET associées à un phénotype FMTC sont actuellement rapportées (exon14: 804/844, 804/778 ; exon 13 : 790/804) et semblent associées à un phénotype plus agressif que celui rencontré dans chacune des mutations isolées [47]. Un phénotype FMTC a également été rapporté pour deux mutations (A883T et V804M) uniquement lorsque celles-ci sont retrouvées sous la forme homozygote [48] [49].

Enfin, une duplication au codon 532 et plus récemment une mutation ponctuelle au codon 533 dans l'exon 8 sont également associées à un phénotype FMTC [50].

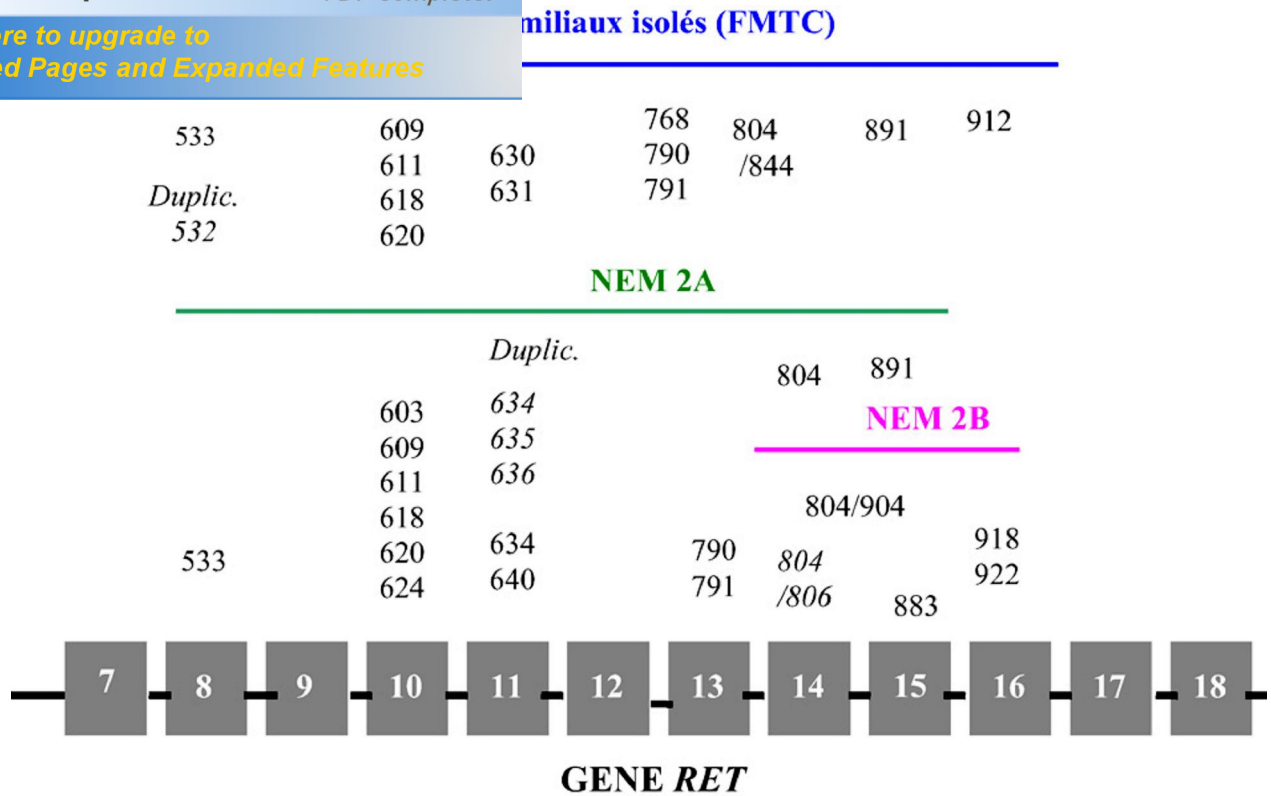


Fig. 1. Mutations (non exhaustives) du protooncogène RET.

3.3. Les mutations dites somatiques

Alors qu'une mutation germinale transmissible existe à la fois dans le sang du sujet atteint et dans la tumeur thyroïdienne, la mutation somatique n'est trouvée que dans la tumeur thyroïdienne sporadique.

La fréquence de ces mutations se situe entre 23 et 70 % des cas selon la technique utilisée. Elles sont localisées au niveau de l'exon 16 sur le codon 918, moins fréquemment au niveau de l'exon 13 sur le codon 768 et occasionnellement au niveau de l'exon 15 sur le codon 883, au niveau de l'exon 10 sur le codon 609 et au niveau de l'exon 11 sur le codon 634 [51].

la tumeur, alors qu'elle est absente au niveau
germinal est un argument en faveur de la forme sporadique de la maladie.

3.4. Attitude pratique et dépistage

3.4.1. L'enquête familiale

L'enquête familiale doit commencer par un interrogatoire, précisant les antécédents familiaux d'intervention thyroïdienne, de phéochromocytome, de mort subite inexpliquée, d'anomalies morphologiques [9] [10].

Elle portera au minimum sur tous les apparentés au premier degré, parents, enfants, collatéraux.

L'arbre généalogique sera constitué avec la coopération du patient lui-même s'il en est d'accord.

La révélation d'un autre cas dans la famille fait la preuve du caractère héréditaire. Toutefois l'absence de notion familiale à l'interrogatoire ne dispense aucunement de l'exploration de tous les apparentés des cas index.

Le dépistage, qui reposait autrefois uniquement sur les tests d'hormones, repose actuellement sur des tests de biologie moléculaire.

3.4.2. Le dépistage biologique

Il repose sur le dosage du taux basal de calcitonine et sur le test de provocation à la pentagastrine. Mais ce dernier a des limites : son désagrément néanmoins mineur et l'interprétation d'un test négatif. Il a été en effet bien montré que la pénétrance biologique de la maladie (positivité de la réponse de la CT à un stimulus) augmente avec l'âge.

...ne est donc susceptible de se positiver plus
l'élévation de la teneur en RET. Si le sujet est concerné par la mutation familiale. Inversement un
test positif, dans certaines limites (pic de CT entre 50 et 150 pg/ml), peut se
rencontrer dans certaines circonstances témoignant d'une hyperplasie à cellules
C, mais sans qu'il y ait carcinome médullaire.

3.4.3. Le dépistage génétique [12]

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire du gène RET avec la
mise en évidence d'une mutation germinale. Cette analyse doit être réalisée à
titre systématique et fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT.
L'analyse s'effectue sur une simple prise de sang, après information détaillée
préalable du patient et son consentement écrit.

La recherche de mutation est réalisée sur l'ADN lymphocytaire, le plus souvent
par séquençage direct des produits de PCR, sur 7 des 21 exons du proto-
oncogène RET connus pour être le siège de mutations : exons 8, 10, 11, 13, 14,
15 et 16.

Dans 95 % des cas, la mise en évidence d'une mutation de RET, après
confirmation sur un second prélèvement indépendant permet de faire le
diagnostic de NEM2/FCMT. L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT
sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 % (Fig. 2) : l'analyse est
restreinte au propositus, aucune exploration dans le reste de la famille n'est à
prévoir.

Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un
FCMT dont la mutation n'est pas connue à ce jour. En présence de cas familiaux
de CMT, ou d'un CMT multifocal, bilatéral, associé à une HCC bilatérale,

aspectes de forme familiale), le séquençage du gène RET sur toute la séquence codante, disponible en semi-routine, est indiqué à la recherche d'une mutation sur un autre exon du gène. Si le séquençage de RET entier reste négatif face à un contexte familial indiscutable, le diagnostic d'une NEM2 reposera sur l'étude du polymorphisme génique par analyse de liaison chez le cas index et les apparentés qui doit être entrepris sur au moins deux sujets atteints et deux sujets indemnes pour qu'une probabilité (fiabilité supérieure à 99 %) puisse être faite chez le membre testé de la famille. Pour tous ces cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le propositus et les apparentés à risque initialement et au cours d'un suivi.

3.4.4. conduite du dépistage familial [12]

Dès l'identification de la mutation germinale de RET chez le cas index, le diagnostic de NEM2 est formel et doit conduire au dépistage génétique familial par la recherche directe de la mutation familiale sur l'ADN génomique des membres de la famille susceptibles d'être atteints : fratrie, ascendants et descendants directs, puis sur les branches collatérales de la famille en fonction des résultats positifs obtenus.

Ce dépistage est réalisé en ambulatoire sur une simple prise de sang, après consentement éclairé et selon les dispositions légales : la recherche de la mutation familiale chez les apparentés asymptomatiques doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Récemment, ce dépistage génétique est rendu possible pour les NEM2 au Maroc [43].

résultat (positif ou négatif) pour la prise en charge du patient, cette analyse devra être confirmée par un second prélèvement indépendant.

De cette double analyse découle l'identification :

- Des apparentés indemnes qui seront écartés définitivement de la surveillance;
- Des sujets porteurs de la mutation familiale (Fig. 2), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes:
 - dosage de la CT plasmatique avec test de stimulation par la Pg qui permettra de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C, soit dès le premier test, soit lors de la surveillance ultérieure, et d'apprécier partiellement le stade anatomoclinique qui sera le plus souvent infraclinique (HCC, microCMT) ;
 - recherche des autres atteintes d'une NEM2 quelle que soit la mutation de RET.

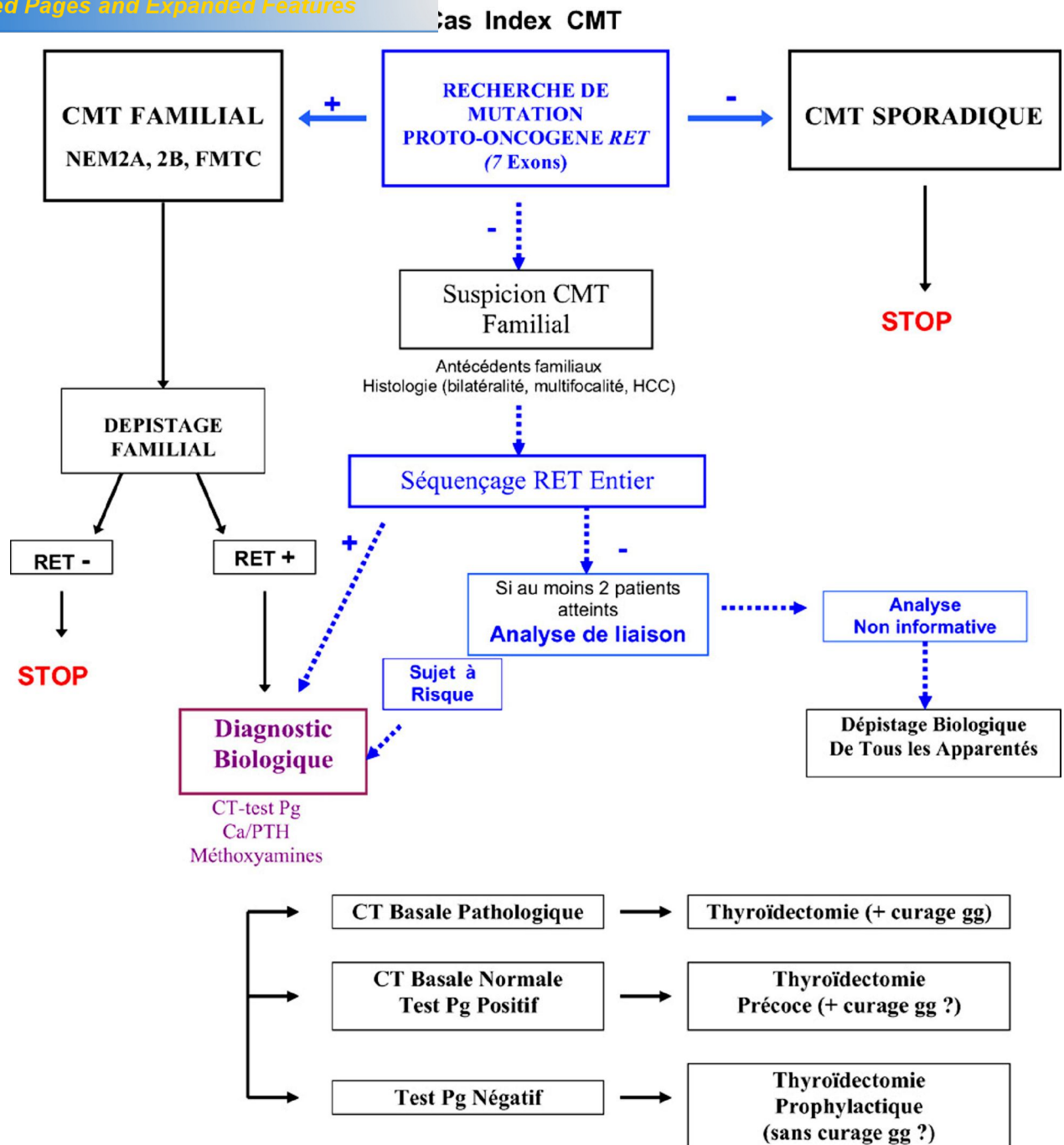


Fig. 2. Stratégie de dépistage des formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) à partir d'un cas index porteur d'un CMT (recommandations du groupe des tumeurs endocrines [GTE]).

1. Le bilan préopératoire

Il permet de placer le patient dans les conditions optimales pour bénéficier d'une chirurgie sans risque, planifiée et rigoureuse, évitant les interventions de rattrapage plus dangereuses et moins efficaces.

1.1. Bilan d'extension

Il comporte, en dehors de tout bilan général préopératoire et si le taux basal de CT est pathologique, une recherche d'extension locale à visée chirurgicale et à distance avec exploration des différents tissus susceptibles de métastases.

Le bilan l'extension local est précis et peu agressif.

L'exploration ganglionnaire repose sur l'échographie cervicale au moyen de sondes à hautes fréquences.

Le scanner cervico-thoracique, de façon systématique, permet de rechercher une atteinte médiastinale. Il peut orienter la chirurgie vers une intervention cervico-thoracique d'emblée.

La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infracliniques retrouvées dans 21 % des cas au moment de la thyroïdectomie bien que celles-ci n'apparaissent pas modifier l'attitude chirurgicale locale vis-à-vis du CMT [56].

ndocrinopathie

Elle sera d'autant plus poussée que le malade sera connu pour appartenir à une famille comportant des cas de NEM de type 2.

La détection d'un phéochromocytome s'impose impérativement, la cure de celui-ci étant recommandé avant l'exérèse du CMT. L'imagerie complétera le bilan biologique (échographie, scanner, IRM et/ou scintigraphie à la MIBG) qui permettra de localiser la ou les tumeurs.

Le bilan phosphocalcique peut faire prévoir l'existence d'un adénome parathyroïdien et la conservation d'une glande pour réimplantation ultérieure éventuelle.

2. La chirurgie

2.1. La chirurgie première du CMT cliniquement évolué

La chirurgie cervicale première est actuellement le seul traitement satisfaisant du CMT. Elle nécessite un chirurgien expérimenté. Les réinterventions sont toujours moins faciles du fait de la fibrose créée par la première intervention, donc moins efficaces.

Le traitement donc est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale 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 [57] [58]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

et précoce, dès le stade de microcarcinome [58]
[59]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales homolatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infracentimétriques et/ou unilatéraux [57] [58] [60].

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 latérocervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires homolatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latérocervical 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 homolatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales homolatérales [58] [59] [60].

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 [58][61][62]. 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.

Récemment, des travaux français [63] ont montré que le curage jugulo-carotidien bilatéral devait être systématique car les ganglions latéraux sont

MT < 20 mm de diamètre, et 27 % des cas des CMT < 10 mm de diamètre, et aussi parce que l'envahissement latéral s'observe dans 15 % des cas en l'absence d'envahissement ganglionnaire central. Il y'avait aussi un envahissement latéral dans 10 % des cas d'extemporané négatif sur les ganglions sous-digastriques.

Les effets secondaires de cet acte chirurgical sont minimales lorsque le chirurgien est expérimenté : paralysie récurrentielle (1 à 3 %), hyperparathyroïdie transitoire ou définitive (1 à 6 %) [4].

2.2. La thyroïdectomie prophylactique

Le développement du diagnostic génétique et sa généralisation permettent le diagnostic et la prise en charge précoce des CMT chez les sujets à risque porteurs de la mutation de RET. Le débat actuel est centré sur la prise en charge chirurgicale de ces sujets génétiquement prédisposés, qui a d'ailleurs fait l'objet d'une conférence de consensus [64].

Le bénéfice du diagnostic et de la chirurgie précoce en terme coût/efficacité [9] et de pronostic n'est plus à démontrer [66][67][68]. Le problème qui se pose actuellement est de déterminer à quel moment proposer la chirurgie chez ces patients et quelle chirurgie, notamment ganglionnaire, effectuer puisque le stade anatomoclinique et la qualité du geste chirurgical initial sont des facteurs pronostiques démontrés [65].

En cas de CT basale indétectable, non stimulable par la pentagastrine, une réelle thyroïdectomie totale prophylactique (thyroïde histologiquement saine) peut être proposée : la chirurgie est ici basée sur la génétique, le moment de la chirurgie restant à déterminer pour être réalisée le plus précocement, mais également avec

thyroïdienne la plus réduite possible. Afin de déterminer le moment de la chirurgie, une stratification du risque en fonction de la mutation (tableau 1) a été établie d'après les résultats des études fonctionnelles et du potentiel oncogénique in vitro ; ainsi, les mutations des codons 918, 922 et 883 sont classées à haut risque, devant les mutations des codons 634, 611, 618 et 620 classées à moyen risque, les mutations 609, 768, 790, 791, 804 et 891 étant considérées comme moins agressives, à faible risque [64].

Tableau 1

Stratification du risque d'agressivité du cancer médullaire en fonction du codon de RET muté dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).

Phénotype	Codon de RET muté	Stratification du risque
NEM2B	918, 922, 883	Niveau 3, très haut risque
NEM2A, FMTC	611, 618, 620 634	Niveau 2, haut risque
NEM2A, FMTC	609 768, 790, 791 804 891	Niveau 1, faible risque

2.2.1. Pour les NEM2B

Un large consensus insiste sur la nécessité de la thyroïdectomie dans la première année de vie, voire avant l'âge de 6 mois, compte tenu du caractère particulièrement agressif du CMT dans ce phénotype: l'hyperplasie des cellules C est en règle présente dès la naissance, le CMT dès l'âge de 6 mois et quasi

métastases ganglionnaires retrouvées dès l'âge

La thyroïdectomie est dans ce cas associée à un curage ganglionnaire central récurrentiel systématique étendu en règle aux chaînes ganglionnaires latéro-cervicales. La cure chirurgicale étant directement liée au stade anatomoclinique de la maladie, l'intérêt de cette prise en charge précoce n'est plus à discuter et se traduit d'ailleurs par une nette augmentation de la survie chez ces patients par rapport à des séries antérieures [64] [70].

2.2.2. Concernant les NEM2A et les FMTC (Exons 10 et 11)

Un début de consensus existe pour les mutations dans les exons 10 et 11 [64] avec deux attitudes possibles : thyroïdectomie basée sur la génétique seule, actuellement la plus logique, ou chirurgie basée sur les taux de CT.

⇒ Dans le premier cas, la thyroïdectomie est proposée le plus souvent vers l'âge de 4 à 6 ans sur la base des résultats génétiques, sans tenir compte des valeurs de CT [69]. Des métastases ganglionnaires peuvent être présentes dès le stade de CMT microscopique, stade pouvant être atteint dès l'âge de deux ans chez des sujets prédisposés [71]. Reculer la thyroïdectomie expose donc à un risque de dissémination ganglionnaire, qui apparaît en règle après un délai moyen de 6,6 ans pour les mutations du gène RET au codon 634 [72], exposant de fait à une « non guérison » chirurgicale. La thyroïdectomie basée sur la génétique seule paraît devoir être proposée plus tôt, vers l'âge de 2-3 ans [71].

⇒ L'autre alternative est de baser la thyroïdectomie sur les résultats du dosage de la CT et du test pentagastrine pour décider du moment de la chirurgie:

si elle est élevée, il existe toujours un CMT et au minimum une HCC, et justifient d'emblée une chirurgie réglée [69]: thyroïdectomie totale associé à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou, étendu systématiquement aux compartiments latéro-cervicaux pour certaines équipes [64].

Actuellement, la thyroïdectomie est de plus en plus proposée à titre prophylactique vrai (thyroïde histologiquement saine) sur la base des résultats du dépistage génétique et pratiquée avant même toute anomalie de la CT sous pentagastrine. Lorsque cette chirurgie est effectuée par une équipe chirurgicale habituée à ce type d'intervention, la morbidité est très faible.

La question qui reste débattue est celle du curage ganglionnaire qui doit être associé : le curage central récurrentiel est en règle réalisé de principe compte tenu de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire associé au CMT même microscopique [73]. L'âge et le génotype pourraient être des facteurs à prendre en compte : d'après l'histoire naturelle de la maladie et les travaux de l'équipe de Dralle [72] [74], les métastases ganglionnaires étant en règle d'apparition plus tardive dans la maladie (pas avant l'âge de 14 ans pour les mutations de RET au codon 634), une chirurgie plus précoce pourrait se dispenser d'un curage ganglionnaire.

2.2.3. Concernant les NEM2A/FMTC (Exons 13, 14 et 15)

Pour les NEM2A/FMTC avec mutation de RET dans les exons 13, 14 et 15, le débat reste ouvert, peu de données étant disponibles dans la littérature et le recul est court [64] [71] [75]. Ces CMT, s'ils sont d'apparition différée, n'en sont pas moins agressifs lorsque la maladie est patente. Par contre, 20 % des sujets

t qu'une hyperplasie à cellule C isolée au moment de la chirurgie et 11,1% des sujets non opérés conservent toujours un test à la pentagastrine négatif, témoignant de l'absence de stigmates biologiques d'une pathologie des cellules C [71] [75].

Là encore, deux attitudes se discutent : soit thyroïdectomie basée sur la génétique, soit basée sur la biologie, par la surveillance de la CT sous pentagastrine.

⇒ Dans le premier cas, compte tenu du phénotype particulier, il n'apparaît pas légitime de proposer une thyroïdectomie dans la petite enfance. Le problème doit être examiné au cas par cas dans chacune des familles afin de décider : soit d'un geste chirurgical de principe, vers l'âge de 5 ans, 10 ans ou à l'adolescence par exemple, où il n'existe pas de surmorbidity démontrée de la chirurgie thyroïdienne par rapport à l'adulte.

⇒ Soit de baser la chirurgie sur la surveillance biologique répétée par le test pentagastrine pour décider du moment de la chirurgie dès qu'on observe une réponse de la CT sous pentagastrine ($\text{pic} > 10 \text{ pg/ml}$), surveillance contraignante, psychologiquement éprouvante et a priori prolongée, qui en pratique, n'apparaît pas gérable sur une longue période.

Associer le curage ganglionnaire à la thyroïdectomie reste dans ce cas encore plus sujet à débat.

2.3. La chirurgie du phéochromocytome

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrenalectomie en sachant que l'atteinte des surrénales est bilatérale (d'emblée ou dans l'évolution) dans

EM2B [12]. Il y a indication opératoire dès que la preuve de l'existence de phéochromocytomes est apportée par la biologie.

Les conditions actuelles de localisation et diagnostic des phéochromocytomes (tomodensitométrie, IRM, MIBG) sont suffisamment performantes pour que la surrénalectomie par voie cœlioscopique soit proposée [76] [77] [78].

La surrénalectomie sera bilatérale d'emblée si l'atteinte est bilatérale et unilatérale en règle en cas de phéochromocytome unilatéral ; le choix entre surrénalectomie unilatérale ou bilatérale d'emblée peut cependant être conditionné par l'analyse du risque individuel : risque d'insuffisance surrénale par non-observance du traitement substitutif par hydrocortisone et difficultés de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome controlatéral.

Il est important de signaler que la cure du ou des phéochromocytomes déjà présents doit être faite avant celle du cancer médullaire de la thyroïde [87].

2.4. La chirurgie de l'hyperparathyroïdie

Dans le cas des NEM de type 2, l'hyperparathyroïdie est d'évolution lente et ne récidive que dans un nombre limité de cas ; la parathyroïdectomie totale n'est donc pas systématique.

Le traitement de choix de l'hyperparathyroïdie des NEM de type 2 est la cervicotomie exploratrice avec parathyroïdectomie sélective des glandes adénomateuses ou hyperplasiques [79], en s'efforçant de respecter la vascularisation des parathyroïdes supérieures. Les parathyroïdes

ont réimplantées, en marquant avec des clips

La chirurgie permet d'obtenir des taux de guérison voisinant 80–94 % des cas, au prix parfois d'une hypoparathyroïdie résiduelle ; les récurrences peuvent survenir tardivement dans environ 10 % des cas, justifiant alors d'une exérèse des glandes ou moignons in situ préalablement repérés ou des greffons musculaires [80].

2.5. La reprise chirurgicale

Actuellement, de par l'analyse de la littérature en matière d'hypercalcitoninémie persistante après chirurgie, il est assez délicat de distinguer les résultats à long terme des interventions pour cancer médullaire thyroïdien (CMT) sporadique de ceux après chirurgie pour CMT génétiquement déterminé.

La définition de l'hypercalcitoninémie résiduelle après traitement pour CMT est délicate. S'agit-il d'un taux de CT dans la zone normale (< 12 pg/ml) ? , ou strictement indétectable, ou < 3 pg/ml, auquel on s'attendrait après exérèse de tout le tissu thyroïdien ?

En pratique, il ne faut jamais doser la calcitonine sans dosages synchrones de la thyroglobuline pour vérifier l'absence de tissu thyroïdien résiduel.

À Hambourg en 1998, Sam Wells a rapporté les résultats biologiques à long terme de la thyroïdectomie prophylactique. On assiste, dans 20 à 25% des cas dans les cinq années suivant la thyroïdectomie dite prophylactique, à une ascension progressive de la CT sous stimulation à la pentagastrine, qui reste

ntifie la certitude de tissu néoplasique résiduel

L'analyse des facteurs pronostiques de survie et de guérison biochimique du CMT par le GTE [35] a été récemment confirmée par Machens et Dralle [81].

Il n'y a aucun espoir de guérison par réintervention : en cas de métastase à distance; en cas d'envahissement locorégional ou s'il y avait plus de 10 ganglions envahis à l'intervention initiale, il n'y a en aucun cas dans la littérature de guérison biochimique du syndrome après sternotomie pour ganglions envahis, après curage médiastinal analogue à celui que Sarrazin recommande pour certains cas de carcinome thyroïdien différencié [82].

Les seuls cas de réintervention cervicale suivie de guérison biochimique correspondent en fait à des reprises de curages cervico-initiaux, notoirement insuffisants [63]. Si bien que la schématisation raisonnable de l'attitude actuelle en cas de persistance d'élévation de la CT après intervention première apparaît être la suivante [83] :

- $CT < 50$: abstention;
- $50 < CT < 150$: vérification de l'absence de toute métastase distale puis reprise de la dissection cervicale;
- $150 < CT < 1000$: laparoscopie pour élimination de métastase hépatique (éventuellement remplacée par l'artériographie hépatique et ponction biopsique hépatique à l'aveugle), ponction de moelle ; et en cas de négativité, reprise de la cervicotomie associée très éventuellement à une sternotomie palliative;

reprise ni cervicale, ni médiastinale tant la
certitude existe de métastase distale.

Tel est le schéma proposé pour élévation persistante de la CT après intervention chirurgicale pour CMT sporadique ou génétiquement déterminé qui modifie un peu celui qui était proposé par le Groupe d'étude des tumeurs endocrines en 1993.

3. Les autres traitements

3.1. L'iode 131

L'iode 131 n'a pas d'utilité dans le cancer médullaire typique, les cellules C n'ont pas d'affinité pour l'iode. En revanche il peut être utilisé dans les formes mixtes du cancer.

3.2. La radiothérapie externe cervico-médiastinale

La radiothérapie postopératoire du cou et du médiastin peut être indiquée dans le cas où persiste localement du tissu tumoral. Elle doit délivrer 50 Grays en 25 séances de 2 Grays étalées sur 5 semaines avec un surdosage de 5 à 10 Grays sur les masses palpables, sans dépasser 50 Grays sur l'ensemble du cou et pas plus de 60 Grays sur un reliquat tumoral localisé [24].

Elle n'est pas indiquée si la CT est normalisée en postopératoire. Elle est par contre indiquée après exérèse macroscopiquement complète, si la calcitonine reste élevée, que le bilan l'extension classique est resté négatif, et que les examens plus sophistiqués (cathétérisme étagé et immunoscintigraphie anti-ACE) n'apportent pas d'arguments pour des métastases à distance ou pour des

s accessibles à une intervention préalable [24]

Cependant ses effets anti-tumoraux sont faibles même avec des dosés de 50 Grays ou plus.

3.3. La radiothérapie externe osseuse

Elle est réalisée selon les techniques classiques de la radiothérapie osseuse, soit à visée antalgique, soit à visée anti-tumorale. Elle doit délivrer généralement une dose de 30 Grays au Volume-cible en 2 semaines [24].

Ses indications se discutent en fonction du caractère isolé ou multiple des localisations, de leur évolutivité, du risque de compression neurologique ou de fracture et du caractère douloureux ou non.

3.4. La chimiothérapie

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [85][86].

Elle n'a donc pas d'indication au stade de tumeur localisée au niveau du cou et/ou du médiastin et doit alors être réservée aux métastases évolutives [87].

3.5. les traitements expérimentaux

Les traitements que comme la Sandostatine, l'immunothérapie (IF2a/IL2) ou la MIBG thérapeutique, n'ont pas montré d'efficacité véritable.

thérapeutiques sont en cours d'essai :

⇒ La thérapie ciblée par la génétique

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

Le «Motesanib Diphosphate (AMG 706) », inhibiteur sélectif des récepteurs aux VEGF, PDGF, RET et c-Kit, à action anti-angiogénique et anti-tumorale, d'administration orale, a été étudié chez 184 patients ayant des tumeurs réfractaires à toute autre thérapeutique, sur 48 semaines (ou jusqu'au décès du patient). Le taux de réponse des CMT (n = 91) est prometteur avec: stabilisation tumorale dans 81%, réponse partielle dans 2%, pas de réponse ou progression de la maladie dans 8%, non évaluable dans 12%, bénéfice clinique à 24 semaines dans 49%. La tolérance clinique s'est avérée satisfaisante (HTA, nausées, diarrhée, asthénie) [88] [89].

L'anilinoquinazoline (ZD 6474) possède une activité inhibitrice propre sur le VEGF, la phosphorylation de RET et inhibe la croissance tumorale chez la souris greffée avec des lignées cellulaires transformées RET/PTC. Les pyrazolopyrimidine PP1 et PP2 inhibent la phosphorylation de RET, et son potentiel transformant in vitro sur des lignées de fibroblastes et de cancer thyroïdien [88][89]. Les indolocarbazoles (CEP-701 et CEP751, CEP-2563) [88], le 2-indolinone (RPI-1) [89] inhibent in vitro la phosphorylation de RET, réduisent la prolifération des cellules TT en culture et entraînent une réduction de la masse tumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales : ces

d'être moins toxiques et administrables par

L'utilisation future de ces molécules pourrait optimiser la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde, offrant ainsi davantage d'arsenal thérapeutique.

Surveillance et conduite thérapeutique

La surveillance du CMT débute dans les suites opératoires. Elle est basée sur le dosage de la calcitonine postopératoire et sur le dosage de l'ACE, marqueur d'évolutivité, lorsque le taux de CT est pathologique.

La demi-vie brève de la CT (20 minutes) est responsable d'une disparition rapide de l'hormone quand tout le tissu sécrétant a été enlevé chirurgicalement.

Le contrôle biologique postopératoire comporte donc un dosage du taux de calcitonine basale précoce, 5 à 8 jours après l'intervention, et un test à la pentagastrine dans un délai de 4 à 6 semaines si le taux de CT basale est normal [4] [24].

Si le test à la pentagastrine est négatif, il sera répété tous les ans ou 2 ans au moins jusqu'à 6 à 10 ans après l'intervention [10], puis tous les 5 ans.

L'ACE demande plusieurs semaines, voire plusieurs mois, pour se normaliser. Son taux sera contrôlé, s'il était pathologique en préopératoire, 6 semaines après l'intervention, puis au moins une fois par an.

Les bilans phosphocalciques sont systématiques après toute chirurgie thyroïdienne et sont au premier plan s'il y a eu une parathyroïdectomie.

Le cours de NEM de type 2 doit être prolongée. La recherche du phéochromocytome et d'hyperparathyroïdie sera systématique, quand le diagnostic a été évoqué avant l'intervention thyroïdienne.

Après intervention sur la thyroïde, elle devra être poursuivie sur un rythme annuel (calcémie et métanéphrines) de façon indéfinie [10]. La fréquence de ce suivi pourra être ultérieurement modulée s'il s'avère que certaines mutations ne s'accompagnent jamais d'autres localisations.

Le GTE quant à lui, conseille une recherche du phéochromocytome tous les 2 ans [24]. L'interruption du dépistage du phéochromocytome chez des membres de famille de F-CMT n'est pas prudente, ce cadre n'étant encore qu'un cadre d'exclusion.

Par ailleurs, le phéochromocytome peut se révéler ou récidiver jusqu'à 30 ans après le CMT et peut être bilatéral dans plus de 60 % des NEM de type 2A.

Lors de la surveillance ultérieure, 2 situations peuvent se présenter :

1. Le taux de CT stimulée reste indétectable

Il existe une forte espérance de guérison mais des récidives tardives peuvent venir interrompre de très longues rémissions cliniques et biologiques.

2. Les marqueurs tumoraux restent détectables ou redeviennent détectables

Il existe alors une forte présomption en faveur d'un reliquat tumoral ou d'une extension métastatique.

L'attitude thérapeutique actuelle est extrêmement difficile à codifier et doit se discuter de façon pluridisciplinaire (cf. la reprise chirurgicale).

ité clinique et biologique en renouvelant les examens biologiques tous les 6 mois la première année puis tous les ans ultérieurement, en fonction de l'évolutivité [24].

- Si les taux de CT et D'ACE restent stables ou même diminuent, le suivi consiste en une simple surveillance.
- Si les taux augmentent il faut rechercher une reprise évolutive qui ne peut être toujours localisée.
- Si l'opération carcinologique a été insuffisante, une reprise chirurgicale reste admise. Mais ceci n'aboutit que rarement à une guérison.

Après réintervention, si le taux de CT reste élevé et que le bilan d'extension reste négatif, une radiothérapie cervicale de principe peut être proposée.

3. Les techniques de détection du tissu tumoral résiduel et des métastases

Pour détecter le tissu tumoral résiduel, il est nécessaire de respecter une démarche logique mettant en œuvre les méthodes de détection les plus simples avant d'envisager les techniques plus agressives et coûteuses.

3.1. Les examens conventionnels

L'échographie cervicale et l'examen tomодensitométrique cervico-thoracique sont des techniques simples qui doivent être proposées en première intention chez tous les patients.

L'échographie peut permettre d'identifier une masse dans le lit de la thyroïdectomie ou une adénopathie.

L'échographie hépatique, examen tomодensitométrique, la scintigraphie osseuse font partie de ce bilan de première intention.

Les scintigraphies en acquisition planes et topographiques, centrées sur une région d'intérêt, se prêtent particulièrement bien aux recherches de localisations cancéreuses à condition de pouvoir disposer d'un traceur spécifique de la pathologie en cause. Différentes molécules marquées (thallium-technétium, MIBG, acide dimercaptosuccinique dans sa forme pentavalente) et susceptibles de se fixer de façon satisfaisante et plus ou moins spécifique sur le tissu tumoral ont été utilisées ces dernières années. Mais la plupart de ces molécules se sont avérées insuffisamment fiables pour une utilisation large.

L'immunoscintigraphie semble apporter des résultats plus prometteurs. Elle est réalisée au moyen d'un immunoconjugué d'anticorps monoclonaux (ICAM) anti-ACE marqués à L'iode-I31. Cette technique peut permettre de détecter des métastases dans la majorité des cas (86 %) [91].

3.3. Le cathétérisme veineux étagé

Il permet d'effectuer des dosages étagés de calcitonine et donc de fournir un gradient de concentration de calcitonine qui guidera la conduite thérapeutique. Lorsque seul un gradient cervical de calcitonine est détecté, une deuxième cervicotomie est justifiée pour éradiquer le tissu tumoral.

Mais :

- En cas de taux de CT très élevé, ils sont d'interprétation très délicate sinon inutile du fait de l'intensité du «bruit de fond» à savoir le taux de CT circulante.

modérément élevé, ils permettent souvent de localiser le foyer tumoral résiduel dominant mais exceptionnellement de définir une réintervention qui normalisera le taux de calcitonine. Dans l'expérience déjà ancienne de l'IGR [92], sur 19 cas, le seul cas guéri après localisation du tissu tumoral par gradient de calcitonine correspondait à un lobe thyroïdien résiduel évident d'après la seule anamnèse, même si 18 gradients cervicomédiastinaux ont été observés et 12 patients réopérés.

3.4. En pratique

Dans la pratique, le choix des explorations sera guidé par la concentration sérique de calcitonine.

La stratégie de ce choix a été récemment définie [83] :

- ⇒ $CT < 50 \text{ pg/ml}$: simple surveillance biologique sauf si chirurgie inadéquate:
Pas d'imagerie et de réintervention de principe ;
 - ⇒ $50 < CT < 150$: scintigraphie aux anticorps bispécifiques anti-Ace, dosages étagés ;
 - ⇒ $150 < CT < 1000$: scintigraphie conventionnelle à la DMSA et à la MIBG, imagerie conventionnelle (scanner, échographie), dosages étagés de calcitonine sous stimulation par la pentagastrine ;
 - ⇒ $CT > 1000$: il y a certitude de métastase distale : scanner, Pet-Scan, laparoscopie pour exploration hépatique [90].
- D'aucuns proposent des alternatives à la laparoscopie en particulier l'artériographie ou la ponction biopsique hépatique à l'aveugle qui serait

La réalisation d'une ponction médullaire est recommandée pour éliminer les métastases diffuses.

Pronostic

Le taux de survie global du CMT est de 80% à 5 ans et de 60% à 10 ans. Ce taux masque cependant une grande variabilité.

Le pronostic de cette tumeur semble varier en fonction de plusieurs éléments : l'âge, le stade tumoral et la taille de la tumeur, la valeur biologique des marqueurs tumoraux, la forme familiale ou sporadique et l'histologie.

1. L'âge

Un âge précoce au moment de la prise en charge constitue un facteur pronostique favorable [93] [94].

Dans l'étude de P. Goudet sur 51 cas de CMT, l'âge retrouvé est identique à celui déjà connus dans la littérature. Il montre que dans les formes familiales l'âge plus jeune est un élément de bon pronostic. Ceci s'explique par une détection plus précoce des cancers familiaux et une prise en charge précoce ou même prophylactique de ces formes.

L'espérance de vie des enfants atteints de NEM de type 2B est réduite, en raison de la survenue précoce du CMT [70]. Et parce que de nombreux cas de NEM de type 2B résultent d'une mutation de novo du gène RET.

Cependant, l'âge pourrait n'être que le reflet d'un stade évolutif majeur et ne représenterait pas en lui-même un élément péjoratif [95] [96].

et Modigliani [35] font ressortir également, que l'âge semble être des facteurs pronostiques les plus puissants.

2. Le sexe

E. Modigliani a trouvé, dans une étude comportant 899 cas, que le sexe avait une valeur pronostique. Il ressort aussi que le genre féminin est un facteur de bon pronostic en analyse univariée [35].

3. Le stade tumoral et la taille de la tumeur

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique [35] [98] [99] : 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 [100].

Les données personnelles du GTE [35] [97] sur les causes de mortalité des patients atteints de CMT et leur survie montrent aussi que les facteurs pronostiques les plus importants en analyse multivariée sont le stade tumoral et puis l'âge. Le risque de décès est 6 fois plus élevé quand on passe d'un stade tumoral à un autre et augmente de 3,4 % par année d'âge.

P. Goudet [93], quant à lui retrouve dans son étude sur 51 cas de CMT, que les stades tumoraux I (T1-moins d'1cm-N0-M0) et II (T2-4-N0-M0) comportent un risque de mortalité divisé par 2,9. Les stades III (T1-N1-M0 envahissement ganglionnaire régional) et IV (T2-4-N1-M1 métastases à distance), quant à eux, sont grevés d'un plus mauvais pronostic.

leurs facteurs pronostiques le stade tumoral dans une étude portant sur 276 cas de CMT, trouve que le risque de décès relatif est multiplié par 3,5 quand la taille de la tumeur est supérieure à 3 cm, en comparaison à celui d'une tumeur de taille inférieure à 1 cm.

4. L'envahissement ganglionnaire

Il est le témoin du caractère invasif de la tumeur et est donc également à rapprocher du stade tumoral.

Dans l'étude de E. Modigliani, il est mis en évidence lors de l'analyse unitaire. Par contre il ne ressort pas lors multivariée [35].

En pratique, la prise en charge chirurgicale à un stade d'extension ganglionnaire bilatérale massive traduit une maladie déjà générale et l'absence de guérison biologique est la règle, en dépit d'une chirurgie initiale conduite selon les règles [102].

Le caractère diffus de l'atteinte ganglionnaire est un élément péjoratif [102]. De même, le taux de calcitonine pré-opératoire directement dépendant du volume tumoral permet de prédire l'absence de guérison lorsqu'il est supérieur à 3000 pg/ml dans les formes N+ [103].

Le nombre de ganglions envahis est un élément pronostique important et, dans l'expérience de JL Peix et al., aucun patient n'a été guéri lorsque le nombre de ganglions métastatiques était supérieur à 13.

dépend de l'extension du cancer, elle est également liée à la qualité du geste opératoire, essentiellement l'étendue du curage ganglionnaire.

Cependant, une chirurgie adaptée aux lésions ne correspond qu'à la moitié des cas rapportés [94]. Ceci démontre l'intérêt d'obtenir en pré-opératoire un diagnostic lésionnel précis.

5. La forme du CMT

Le pronostic du CMT varie selon les formes sporadiques ou familiales. En effet les formes familiales et donc les NEM de type 2 ont un meilleur pronostic. Ceci s'explique du fait d'un stade moins avancé et d'un âge plus jeune au moment de la prise en charge thérapeutique.

Les NEM de type 2B font exception, une prise en charge après 1 an augmente déjà le risque.

6. Les marqueurs tumoraux

L'élévation de l'ACE pré- et surtout postopératoire est un facteur de mauvais pronostique.

E. Modigliani [35] ne l'a pas retenu en analyse finale. Néanmoins, même si le taux sérique d'ACE n'est pas un facteur prédictif, c'est un indicateur du stade tumoral. Le taux d'ACE préopératoire est corrélé au stade : taux d'ACE normal au stade I dans 80,9% des cas tandis qu'il est élevé dans 79,8% des cas au stade III et 97,5% des cas au stade IV.

pas synonyme d'évolution péjorative puisque
des tumeurs sont retrouvées après chirurgie chez des patients ayant une survie
prolongée [35].

7. L'histologie

Le problème est qu'une analyse univariée avec un paramètre prédictif péjoratif
significatif ne l'est plus dans une analyse multivariée de type discriminant ou par
régression logistique. C'est par exemple le cas avec le paramètre nécrose [23].

Il est donc difficile de bien connaître les facteurs pronostiques.

En pratique, on retient tout de même que les formes péjoratives de CMT sont les
formes à petites cellules, pauvre en calcitonine, ou les tumeurs conservant un
fort marquage par l'ACE contrastant avec une faible positivité de la calcitonine
[23].

2

OBSERVATIONS

Observation 1

Hamza.

Observation 2

Smail.

Observation 3

Fatima.

L'enfant H., âgé de 6 ans, est hospitalisé dans le service de chirurgie infantile pour un CMT familial dans le cadre d'une NEM de type 2A.

Ses antécédents :

- Mère atteinte de NEM2A opérée en 2003 pour cancer médullaire de la thyroïde (thyroïdectomie et curage ganglionnaire central et latéral).
- Tante opérée aussi pour CMT familial.
- Une autre tante décédée d'un cancer de la thyroïde.
- Un oncle et des cousins atteints de NEM2A (non encore opérés).

L'histoire de sa maladie : remonte au mois d'avril 2008, dans le cadre du dépistage familial du CMT familial, l'enfant est adressé au service de chirurgie infantile après avoir confirmé son atteinte par une NEM de type 2A, pour prise en charge de la composante thyroïdienne (CMT) de sa maladie.

L'examen à l'admission : strictement normal hormis la présence d'adénopathies jugulo-carotidiennes.

Les examens complémentaires :

L'analyse génétique :

Présence de la mutation C634Y du protooncogène RET, au niveau de l'exon 11.

L'échographie cervicale :

- Glande thyroïde d'échostructure homogène, de contours réguliers.

gulo-carotidiennes.

Biologie :

Calcitonine : 33 ng/l (valeur normale < 10 ng/l).

Parathormone : 22,9 pg/ml (normale).

Bilan phosphocalcique normal.

Numération formule sanguine et ionogramme sont normaux.

La prise en charge thérapeutique :

- Thyroïdectomie totale : dissection autour de la thyroïde en respectant les nerfs récurrents droit et gauche et les parathyroïdes.
- Traitement hormonal substitutif à base de Lévothyrox® 50 mg ($\frac{1}{4}$ comprimé x 5 jours, puis $\frac{1}{2}$ comprimé x 5 jours, puis $\frac{3}{4}$ comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé et $\frac{1}{4}$) puis adapter la dose en fonction du bilan hormonal.

Résultats de l'anatomopathologie :

- Aspect morphologique en faveur d'une hyperplasie des cellules C.
- L'immunomarquage à la calcitonine est négatif.

L'enfant I., âgé de 11 ans, est hospitalisé dans le service de chirurgie infantile pour un CMT familial dans le cadre d'une NEM de type 2A.

Ses antécédents :

- Mère atteinte de NEM2A opérée en 2003 pour cancer médullaire de la thyroïde (thyroïdectomie et curage ganglionnaire central et latéral).
- Tante opérée aussi pour CMT familial.
- Une autre tante décédée d'un cancer de la thyroïde.
- Un oncle et des cousins atteints de NEM2A (non encore opérés).

L'histoire de sa maladie : remonte au mois d'avril 2008, dans le cadre du dépistage familial du CMT familial, l'enfant est adressé au service de chirurgie infantile après avoir confirmé son atteinte par une NEM de type 2A, pour prise en charge de la composante thyroïdienne (CMT) de sa maladie.

L'examen à l'admission : poids = 25kg, taille = 1,27m, euthyroïdie clinique, l'examen somatique est normal hormis la présence d'adénopathies jugulo-carotidiennes.

Les examens complémentaires :

L'analyse génétique :

Présence de la mutation C634Y du protooncogène RET, au niveau de l'exon 11.

Grande thyroïde à consistance homogène, de contours réguliers.

- Présence d'adénopathies inter-jugulo-carotidiennes.

Biologie :

Calcitonine : 24 ng/l (valeur normale < 10 ng/l).

Parathormone : 36,6 pg/ml (normale).

Bilan phosphocalcique normal.

Numération formule sanguine et ionogramme sont normaux.

La prise en charge thérapeutique :

- Thyroïdectomie totale : dissection autour de la thyroïde en respectant les nerfs récurrents droit et gauche et les parathyroïdes.
- Traitement hormonal substitutif à base de Lévothyrox® 50 mg (1/4 comprimé x 5 jours, puis 1/2 comprimé x 5 jours, puis 3/4 comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé et 1/4) puis adapter la dose en fonction du bilan hormonal.

Résultats de l'anatomopathologie :

- Aspect morphologique en faveur d'une hyperplasie des cellules C.
- L'immunomarquage à la calcitonine est négatif.

L'enfant F., âgée de 12 ans et demi, est hospitalisée dans le service de chirurgie infantile pour un CMT familial dans le cadre d'une NEM de type 2A.

Ses antécédents :

- Mère atteinte de NEM2A opérée en 2003 pour cancer médullaire de la thyroïde (thyroïdectomie et curage ganglionnaire central et latéral).
- Tante opérée aussi pour CMT familial.
- Une autre tante décédée d'un cancer de la thyroïde.
- Un oncle et des cousins atteints de NEM2A (non encore opérés).

L'histoire de sa maladie : remonte au mois d'avril 2008, dans le cadre du dépistage familial du CMT familial, l'enfant est adressé au service de chirurgie infantile après avoir confirmé son atteinte par une NEM de type 2A, pour prise en charge de la composante thyroïdienne (CMT) de sa maladie.

L'examen à l'admission : poids = 30kg, taille = 1.33m, euthyroïdie clinique, le reste de l'examen somatique est normal.

Les examens complémentaires :

L'analyse génétique :

Présence de la mutation C634Y du protooncogène RET, au niveau de l'exon 11.

Grande thyroïde à consistance homogène, de contours réguliers.

- Présence d'adénopathies inter-jugulo-carotidiennes.

Biologie :

Calcitonine : 23 ng/l (valeur normale < 10 ng/l).

Parathormone : 35,2 pg/ml (normale).

Bilan phosphocalcique normal.

Numération formule sanguine et ionogramme sont normaux.

La prise en charge thérapeutique :

- Thyroïdectomie totale : dissection autour de la thyroïde en respectant les nerfs récurrents droit et gauche et les parathyroïdes.
- Traitement hormonal substitutif à base de Lévothyrox® 50 mg (1/4 comprimé x 5 jours, puis 1/2 comprimé x 5 jours, puis 3/4 comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé x 5 jours, puis 1 comprimé et 1/4) puis adapter la dose en fonction du bilan hormonal.

Résultats de l'anatomopathologie :

- Aspect morphologique en faveur d'une hyperplasie des cellules C.
- L'immunomarquage à la calcitonine est négatif.

3

ANALYSE ET DISCUSSION

1. L'âge

L'âge moyen du diagnostic de la NEM2A est de 9,7 ans (6 ; 11 ; 12,5 ans).

Une étude du GTE portant sur 71 individus [123], trouve un âge moyen de 12,5 ans.

Une autre étude canadienne [121] trouve un âge moyen de diagnostic de 8,2 ans avec un cas pris en charge à l'âge de 3,7 ans !

La recherche, actuellement beaucoup plus systématique, de mutation du protooncogène RET, entraîne un changement spectaculaire de l'histoire du CMT. Ce dernier a pu ainsi être diagnostiqué et traité à des stades pré-tumoraux, voire sur thyroïde histologiquement saine.

Dans notre étude Le dépistage plus précoce qu'engendre l'enquête familiale, induit une chirurgie moins tardive, à partir de l'âge 6 ans. Ces résultats sont proches de ceux décrits dans la littérature.

2. Le sexe

Dans notre étude, le petit nombre de cas étudiés, ne nous permet pas d'avoir une répartition significative.

Cependant, une répartition identique entre les deux sexes est observée dans l'ensemble des études sur le CMT.

3. Les circonstances de découverte

L'enquête familiale constitue, dans cette étude, le seul mode de découverte du CMT.

plus systématique et permet l'établissement d'un diagnostic grâce au dépistage génétique et à la mise en évidence d'une mutation au niveau du protooncogène RET. Un diagnostic de NEM de type 2 peut alors être effectué avant qu'il ne s'exprime cliniquement.

Malgré son efficacité, ce mode de découverte peut être limité par les querelles inter-familiales, certains membres refusant de participer à l'enquête.

Par ailleurs, on a mis en évidence, que dans près d'un cas sur deux, une pathologie familiale est ignorée par le malade [24].

4. Les examens paracliniques

4.1. Les dosages biologiques

4.1.1. La calcitonine basale

Tous les cas de notre étude ont bénéficié d'un dosage de calcitonine préopératoire. Ce dosage a été motivé, par la découverte d'une mutation au niveau du protooncogène RET. Pour les trois cas, la calcitoninémie est élevée.

D'après les résultats des deux études de J. F. Henry [119] et de P. Niccoli [21], il semble qu'une hypercalcitoninémie franche, supérieure à 35pg/ml, soit toujours en rapport avec un CMT.

Récemment, Costante et coll. ont trouvé une valeur prédictive positive de cancer de 23 % si la calcitonine basale est supérieure ou égale à 20 pg/ml et de 100 % si elle dépasse 100 pg/ml [108].

Dans notre étude, les taux de CT étaient inférieurs à 35pg/ml, et en rapport toujours avec une hyperplasie des cellules C.

de préciser des valeurs-limites de calcitonine, permettant de faire une discrimination entre l'hyperplasie des cellules C et le CMT ou le micro-CMT. Il n'est cependant pas possible de trouver une frontière nette. En cas d'élévation de la calcitonine basale supérieure à 10 pg/ml, un test de stimulation à la pentagastrine est indiqué, après avoir éliminé les patients présentant une insuffisance rénale chronique et après arrêt d'un traitement aux IPP [17].

4.1.2. Le test à la pentagastrine

Le test à la pentagastrine était la base de la démarche diagnostique et thérapeutique dans le CMT avant les progrès de la génétique n'aient conduit à la découverte de mutations du gène RET.

Pour des valeurs basales de calcitonine comprises entre 10 et 145 pg/ml et des valeurs stimulées entre 10 et 205 pg/ml, il n'est pas possible de différencier l'hyperplasie des cellules C et le microcarcinome, alors que le CMT présente des valeurs basales toujours supérieures à 39 pg/ml [107].

Pour Iacobone et coll. [109], un taux de calcitonine basale de 30 pg/ml et de 200 pg/ml après stimulation, correspondent à des valeurs limites ayant, pour le diagnostic de CMT, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 62 %.

Pour Karges et al., 50 % des sujets avec des taux de CT supérieurs à 100 pg/ml après stimulation présentent un cancer, alors que le risque de carcinome est très

des microcarcinomes non métastatiques pour des valeurs inférieures à 100 pg/ml [11].

Tous ces travaux et d'autres [108] [110], mettent bien en lumière l'intérêt du test complémentaire de stimulation à la pentagastrine pour interpréter des valeurs supra-normales, pathologiques, mais aussi modérées, de la calcitonine basale.

La conjonction des valeurs de CT basale et stimulée s'avère plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT, avec une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 80,6 % [52].

Contrairement aux recommandations du GTE, aucun de nos 3 cas n'a pu bénéficier de ce test.

4.1.3. Les méthoxamines urinaires et la calcémie

Les dosages des méthoxamines urinaires sur les urines des 24 heures n'ont malheureusement pas été entrepris, en préopératoire, chez les patients.

Par contre, dès que le diagnostic de NEM 2A est fait, ces dosages sont réalisés régulièrement dans le cadre du suivi de cette maladie. Car peut surgir, longtemps après le diagnostic d'un CMT, un phéochromocytome uni ou bilatéral [29].

En aucun cas le dosage de la calcémie a mis en évidence une hyperparathyroïdie. Il permet plutôt d'objectiver une hypoparathyroïdie, complication de la chirurgie thyroïdienne.

Seule l'échographie thyroïdienne a été entreprise. Aucune anomalie ultrasonographique n'a été trouvée au niveau de la glande thyroïde.

Le scanner cervico-médiastinal est surtout utilisé lors du suivi postopératoire, à la recherche de tissu thyroïdien résiduel ou de métastases ganglionnaires cervicales ou médiastinales.

5. L'examen anatomopathologique

Le GTE recommande des conditions d'analyse et de prélèvement du CMT.

Les réponses suivantes doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique définitif :

- Le diagnostic de CMT en précisant la taille, le niveau de l'extension et le caractère uni- ou bilatéral.
- Les résultats de l'immunohistochimie.
- La recherche des cellules C.
- La pathologie thyroïdienne associée.
- L'examen des ganglions cervicaux.

Dans les trois cas, la recherche des cellules C a permis de mettre en évidence un aspect morphologique en faveur d'une hyperplasie, mentionnée dans tous les comptes-rendus. Un immunomarquage (anticorps anti-calcitonine) est fait, et s'est révélé négatif.

Il est d'autant plus important de rechercher une hyperplasie des cellules C qu'elle peut constituer la seule anomalie lorsque la maladie est à son début [23].

spécifique du CMT. En effet, on peut la rencontrer dans de nombreuses autres situations anatomopathologiques (thyroïdites chroniques, à l'état physiologique chez des sujets de moins de 40 ans, autres cancers thyroïdiens...) [23].

Deux études autopsiques [104] [105] font par ailleurs état d'une hyperplasie à cellules C dans 20 à 33% des cas autopsiés avec une forte prédominance pour l'homme de moins de 40 ans.

Aspects génétiques et dépistage

1. Les mutations du gène RET

L'enquête génétique réalisée retrouve que les trois cas sont porteurs d'une mutation de l'exon 11 au niveau du codon 634.

Dans l'étude de M. J. Bugalho [40], la majorité des familles atteintes de NEM 2A (58%) porte la mutation au niveau du codon 634. D'autres études arrivent à la même conclusion.

On constate que les mutations retrouvées intéressent une cystéine du domaine extracellulaire.

2. Corrélations phénotype-génotype

Notre étude concerne une famille de NEM 2A. Les 3 cas sont atteints de la même mutation (634 au niveau de l'exon 11).

Ce résultat se rapproche de ceux communément observés dans la littérature, à savoir que les mutations associées au phénotype NEM2A siègent

(codon 634) [12] et que ces mutations sont
présentes dans le domaine RET en cystéine dans plus de 97% des cas [10].

3. Attitude pratiques et dépistage

3.1. L'enquête familiale

L'enquête familiale est impérative, devant tout cas index, du fait du caractère héréditaire du CMT dans 20 à 30% des cas avec transmission autosomique dominante. Elle le devient encore plus quand un deuxième cas se déclare dans une famille. Et elle ne doit être débutée que lorsque le diagnostic de CMT est certain.

Le consentement écrit du patient, légalement obligatoire, est un préalable nécessaire.

Dans notre étude, l'enquête familiale a été facilement entreprise chez les enfants, et a amené à mieux les prendre en charge sur le plan thérapeutique.

Il serait à déplorer que des sujets appartenant à une famille à risque pâtissent d'une absence de recherche de mutation, pour des raisons de querelles familiales ou de mauvaise information du patient par le corps médical, notamment s'il est pris en charge par des équipes médicales qui n'ont pas l'habitude des NEM de type 2.

3.2. Le dépistage biologique

Depuis l'apparition du test génétique à la recherche d'une mutation du protooncogène RET, le dépistage biologique reposant sur le dosage du taux de CT basal puis sous pentagastrine a perdu son importance.

une orientation quant au statut des membres d'une famille en attendant le résultat d'une recherche de mutation. Mais il donne également la possibilité de juger de l'évolution de la maladie chez les patients porteurs de la mutation.

Dans notre étude seule la CT basale a été dosé et a été au dessus de la normal dans les 3 enfants (23, 24, et 33 pg/ml).

3.3. La recherche de la mutation

Dans les familles à risque, la recherche de la mutation permet par la suite de connaître les sujets prédisposés, donc de focaliser le suivi sur les sujets à risque et leur descendance [9].

Dans cette étude, tous les cas ont pu bénéficier de la recherche de la mutation au niveau du protooncogène RET.

Ces résultats sont satisfaisants et montrent une bonne sensibilisation de la famille concernée. Le consentement de la famille, obligatoire, est donc facile à obtenir.

Ce dépistage génétique constitue désormais la première étape ou l'étape simultanée d'une enquête familiale et occupe une place de plus en plus importante. Elle nécessite néanmoins un consentement obligatoire du sujet et une confirmation de tout résultat génétique sur un 2^{ème} prélèvement.

3.4. Attitude pratique

De plus en plus d'auteurs, dont ceux du GTE, adoptent une attitude de plus en plus interventionniste. Une thyroïdectomie totale prophylactique est actuellement proposée, même à un âge précoce (dès 6 ans dans notre étude),

ation, même si le test à la pentagastrine est négatif, dans la mesure où la pénétrance de la maladie est presque complète. Cette chirurgie s'impose d'elle-même dans le cas où le test à la pentagastrine est positif. A noter aussi qu'il existe une bonne concordance, jusqu'ici, entre la génétique et l'hormonologie [9].

Dans cette étude, les 3 cas ont eu une thyroïdectomie totale à l'âge de 6 ans, 11 ans, et 12 ans et demi, devant la présence d'une mutation du protooncogène RET. Les taux de la CT étaient également perturbés.

L'examen anatomopathologique ne retrouve pas de CMT, mais une hyperplasie des cellules C dans les 3 cas. Ce qui permet de qualifier le geste de prophylactique.

Ces trois enfants, ont donc pu bénéficier d'une meilleure prise en charge tant sur le plan de dépistage génétique que sur le plan thérapeutique par une chirurgie prophylactique, au moment où le CMT n'est pas encore présent.

Le traitement

1. La thyroïdectomie prophylactique et curage ganglionnaire

La notion de thyroïdectomie prophylactique peut être définie selon deux niveaux: exérèse d'un corps thyroïde indemne de toute anomalie chez un patient asymptomatique et ne présentant pas d'anomalie biologique, ou exérèse d'une thyroïde présentant des anomalies non cancéreuses : hyperplasie des cellules C.

présentent déjà des anomalies biologiques qui posent, en pré opératoire, le problème de différencier le microcarcinome de l'hyperplasie. Ce doute n'a pas conduit les opérateurs à réaliser un curage du compartiment central, mais fort heureusement aucun de nos cas n'avait des anomalies cancéreuses à l'examen anatomopathologique.

Les recommandations actuelles pour le traitement des patients atteints de la mutation 634 du protooncogène RET classée à moyen risque (niveau 2) [64] comprennent une thyroïdectomie totale à l'âge de 4-6 ans. On y associe un curage du compartiment central si la chirurgie est réalisée après l'âge de 10 ans.

Dans cette étude, cet objectif a été atteint dans un seul cas (âge de la thyroïdectomie = 6 ans), les autres cas ont pu bénéficier du même traitement mais plus tard (11 ans et 12 ans et demi) et sans curage ganglionnaire. Il faut noter que tous ces cas appartiennent à une famille ayant plus d'un décès lié au CMT.

Compte tenu des valeurs basses, non discriminantes entre hyperplasie des cellules C et microcarcinome et du risque théorique d'atteinte ganglionnaire associée, il est habituellement proposé la réalisation au minimum d'un curage du compartiment central dont la morbidité, récurrentielle (2 à 5 %) et surtout parathyroïdienne (5 %), est à prendre en compte.

L'absence d'extension ganglionnaire du microcarcinome traité à un stade infraclinique amène à discuter la réalisation d'un curage associé [61], d'autant plus lorsque les taux de calcitonine basale ou stimulée sont à des valeurs proches de la normale. Des valeurs maximales de 35 pg/ml en basal semblent correspondre à une limite entre une maladie localisée au corps thyroïde et un

avec un risque d'atteinte ganglionnaire.

Cependant, seul un long suivi des patients confirmant la guérison biologique permettra d'affirmer le caractère complet de la résection par une simple thyroïdectomie.

Dans le but d'éviter les conséquences d'une thyroïdectomie totale, certains auteurs se fondant sur l'origine embryologique des cellules C et leur localisation précise dans les lobes thyroïdiens, ont proposé une exérèse thyroïdienne atypique et incomplète conservant la région isthmique. Cette intervention serait à réserver aux patients qui ont un taux normal de calcitonine mais l'absence d'évaluation à long terme ne permet pas aujourd'hui de recommander un tel geste [112].

S.A. Wells [114] rapporte, dans une étude portant sur 18 patients ayant eu une thyroïdectomie prophylactique basée sur un dépistage génétique positif, qu'il s'agit d'un moyen efficace et sûr de traiter le CMT. Aucune complication opératoire n'a été révélée. Un CMT micro- ou macroscopique était présent chez 14 (78%) des 18 patients opérés. Aucune ne présentait de métastases ganglionnaires. Enfin, aucune maladie résiduelle ou récidivante ne fut mise en évidence lors des 3 ans de suivi.

Les données de la littérature rapportent de façon concordante les résultats très favorables de la chirurgie à visée prophylactique et en confirment le bien fondé même si bon nombre d'enfants sont opérés au-delà de l'âge préconisé dans le consensus de 2001 : tous les 28 patients opérés avant 7 ans sont guéris, contre 16 sur 22 (avec un recul jusqu'à 10 ans) opérés après l'âge de 8 ans, mais tous les

nt N0, autorisant une simple thyroïdectomie

Tous les cas de notre étude (opérés à 6, 11 et 12,5 ans) sont considérés guéris du CMT par la seule thyroïdectomie, car tous présentaient sur le plan anatomopathologique une hyperplasie des cellules C, état pré tumoral qui évoluera inévitablement vers un cancer médullaire de la thyroïde. Et donc on peut bien parler d'un geste prophylactique.

2. La chirurgie des glandes parathyroïdes

La thyroïdectomie totale est le traitement de choix du CMT, mais la nécessité d'y associer une parathyroïdectomie totale systématique suivie d'autotransplantation est tout à fait discutable, compte tenu de la prévalence basse de l'hyperparathyroïdie.

Dans une étude portant sur 36 ans enfants à risque de NEM dont 18 porteurs de mutation, R. Decker [115] conclut que la conservation parathyroïdienne in situ (glandes disséquées et laissées en place) peut être accomplie avec sécurité sans compromettre le caractère complet de la résection de la thyroïde. Cette approche conservatrice épargne le patient de la morbidité potentielle associée à une parathyroïdectomie totale suivie de l'autotransplantation.

Le risque de l'hypoparathyroïdie liée au curage (par dévascularisation) semble plus important que celui d'hyperparathyroïdie persistante et constitue la préoccupation principale.

Dans notre étude, les glandes parathyroïdes sont disséquées et laissées en place.

1. Surveillance

Il est difficile de donner une conduite pratique de surveillance à partir de ces cas. En effet tous ces patients ont bénéficié d'un suivi postopératoire.

Mais aucun n'a eu un taux de CT postopératoire, et ne retrouve dans aucun cas le schéma du GTE recommandant un dosage de CT basale une semaine après l'intervention, puis 6 semaines après avec un test à la pentagastrine dans un délai de 4 à 6 semaines si la CT basale est normale.

Par contre, tous ces patients doivent bénéficier d'une surveillance annuelle avec un examen recherchant des masses palpables au niveau du cou et des signes évoquant un phéochromocytome et/ou une hyperparathyroïdie.

Pour les sujets génétiquement à risque, quel que soit le génotype, un dépistage biologique annuel du phéochromocytome et de l'hyperparathyroïdie doit être instauré chez tous les sujets porteurs de la mutation ou atteints de la maladie. L'âge où doit débiter ce dépistage chez les sujets à risque n'est pas encore consensuel : dès l'âge de 15 ans quel que soit le génotype pour certains [64], dès dix ans pour les NEM2B et les NEM2A avec mutation de RET au codon 634 après 20 ans pour les autres génotypes [116].

Ce qu'il importe surtout, est de responsabiliser et sensibiliser les patients mais surtout leurs parents sur l'intérêt d'une surveillance régulière annuelle à la recherche d'une émergence d'un phéochromocytome et/ou d'une hyperparathyroïdie.

Plus les patients seront pris en charge précocement, meilleur sera le résultat.

Dans une récente revue de la littérature sur les résultats à long terme des patients thyroïdectomisés dans le cadre des NEM2A, Szinnai et al. [117] ont trouvé une différence (bien que statistiquement non significative) entre les patients qui ont subi « une thyroïdectomie précoce » (1-5 ans) et ceux qui ont eu « une thyroïdectomie tardif » (6-20 ans). Tous les enfants ayant eu une thyroïdectomie totale précoce semblaient être guéri (suivi médian de 3 ans, maximum 9 ans), les patients âgés entre 6 et 20 ans lors de l'opération ont une proportion considérable de maladie persistante ou récurrente de 55% après 10 ans.

Le pronostic est alors en rapport avec l'âge au moment du diagnostic mais est essentiellement lié au stade anatomoclinique au moment de la prise en charge [12].

J. Brierley [118], dans son étude portant sur 73 cas de CMT, retrouve que l'envahissement ganglionnaire constitue l'un des facteurs pronostiques les plus significatifs.

Dans notre étude, l'âge précoce au moment de la prise en charge des patients a permis de réaliser un geste prophylactique par l'interruption de l'évolution de la maladie au stade précancéreux d'hyperplasie des cellules C, et donc de prévenir la survenue d'un cancer dont le pronostic est péjoratif, grâce au dépistage génétique.

CONCLUSION

de, affection rare et de découverte récente, est caractérisée par la présence d'un marqueur tumoral préopératoire, la calcitonine sérique et par l'existence de formes familiales dans 20 à 30% des cas.

La mise en évidence de mutations au niveau du protooncogène RET a grandement amélioré le dépistage de ces formes héréditaires. Par le biais de l'enquête familiale, les apparentés porteurs de mutation sont détectés à un âge plus précoce et ce n'est plus le cancer mais le risque de cancer qui est diagnostiqué. Ils peuvent ainsi bénéficier d'un geste chirurgical radical et prophylactique limitée au seul corps thyroïde, prévenant ainsi la survenue d'un cancer à pronostic jusqu'au là péjoratif.

Cette étude portant sur 3 cas familiaux de néoplasies endocriniennes multiples de type 2, nous permet de constater une modification dans la prise en charge des patients. L'attitude adoptée consiste désormais à pratiquer une thyroïdectomie totale chez des enfants de bas âges sur la positivité du test génétique, même avec une élévation modérée de la calcitonine.

Attitude qui permet d'interrompre le génie évolutif de cette maladie à ses débuts, et d'avoir une vie normale et de bonne qualité dans la mesure de surveiller régulièrement et de rechercher une éventuelle émergence d'un phéochromocytome et/ou d'une hyperparathyroïdie.

Concernant le curage ganglionnaire, et compte tenu des valeurs basses de la calcitonine, non discriminantes entre hyperplasie des cellules C et microcarcinome et du risque théorique d'atteinte ganglionnaire associée, il aurait été préférable de réaliser au minimum un curage du compartiment central.

est en pleine évolution malgré les importantes connaissances déjà acquises. Des mutations ne sont toujours pas identifiées. Et nous n'avons pas encore assez de recul quant à l'amélioration du pronostic et à la possible dispense du curage chirurgical, en cas d'intervention précoce.

Il reste donc beaucoup de points à évaluer, qui conduiront peut-être, à court ou moyen terme, à de nouvelles modifications des recommandations de demain.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

RESUMES

Thèse n° 29: La Thyroïdectomie Prophylactique chez l'Enfant

Auteur: Salah Eddine Azougarh

Mots clés: Thyroïdectomie Prophylactique – Enfant – Dépistage génétique.

De découverte récente, le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), développé aux dépens des cellules C, est un cancer rare représentant 10% des cancers thyroïdiens. Du fait de son marqueur spécifique, la calcitonine, de son caractère héréditaire dans près d'un quart des cas, et de son association fréquente avec les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2), il suscite un grand intérêt.

La découverte récente de mutations germinales, situées sur le protooncogène RET, a complètement modifié, au cours de ces dernières années, le dépistage des formes familiales, leur traitement et leur pronostic.

A partir de recueil de données sur une famille atteinte de NEM de type 2A (soit 3 cas), nous nous proposons dans ce travail de comparer la prise en charge de ces cas familiaux par rapport aux recommandations actuelles.

Une mutation du protooncogène RET est retrouvée dans nos 3 cas. Le seul mode de découverte de la maladie est l'enquête familiale basée sur la génétique. Tous ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale prophylactique, mais aucun n'a eu un curage du compartiment central.

Les résultats trouvés nous permettent de constater que le dépistage génétique pratiqué de façon systématique, occupe une place de plus en plus importante. Il permet d'identifier les personnes à risque et d'entreprendre au plus tôt un traitement prophylactique qui est uniquement chirurgical.

La thyroïdectomie totale est actuellement réalisée chez des enfants de bas âge porteurs d'une mutation du protooncogène RET, même avec un taux de calcitonine modérément élevé.

Attitude qui a grandement amélioré le pronostic d'un cancer jusqu'au là péjoratif, permettant ainsi une vie de bonne qualité dans la mesure de surveiller l'éventuelle émergence d'un phéochromocytome et/ou hyperparathyroïdie.

Thesis n° 29: Prophylactic Thyroidectomy in Children

Author: Salah Eddine Azougarh

Keywords: Prophylactic Thyroidectomy – Children – Genetic screening.

The medullary thyroid cancer (MTC) which arises from the C-cells is a rare cancer. It was recently discovered, and represents 10% of thyroid cancers. Because of its specific marker the calcitonin, its hereditary feature in about one quarter of cases and its frequent association with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), it aroused some interest. The recent discovery of germline mutations, located on the protooncogene RET, has completely changed, during the last years, screening of familial forms, their treatment and prognosis.

In this study, we collected data of 3 children in a family with MEN2A, we propose in this work to compare the management of these familial cases with current guidelines. Diagnosis was based on genetic screening. A germline mutation of RET protooncogène was found in all individuals who underwent a prophylactic total thyroidectomy, but none had a central compartment dissection.

Results of the study allow us to say that systematic genetic screening offers the possibility to identify those at a high risk to develop MTC. And promptly undergo a prophylactic surgery, the only efficient treatment.

Total thyroidectomy is now performed in young children carrying a RET protooncogene mutation, even with an increased levels of calcitonin.

This has greatly improved the prognosis of this cancer. But a Life-long follow-up after surgery is strongly recommended to detect a possible occurrence of pheochromocytoma and/or hyperparathyroidism.

اطروحة رقم 29 : الاستئصال الوقائي للغدة الدرقية عند الطفل
من طرف : السيد صلاح الدين أزوكاغ
الكلمات الأساسية : الاستئصال الوقائي للدرقية – الطفل – الفحص الجيني .

يعتبر سرطان الغدة الدرقية اللبي، الحديث الاكتشاف، و الذي ينشأ من الخلايا (ج) ، من الأمراض النادرة الحدوث، ويمثل 10 ٪ من سرطانات الغدة الدرقية. و لأن له علامة محددة ، الكالسيونين ، وخصائص وراثية في حوالي ربع الحالات وارتباطه المتكرر مع ورم الجهاز الهرموني المتعدد ، فإنه يثير اهتماما كبيرا. خلال السنوات الأخيرة، غيّرت الاكتشافات الأخيرة لطفرات الجين RET بشكل تام، الفحص و الاكتشاف المبكر للأشكال العائلية ، علاجها و حظوظ شفائها.

في هذه الدراسة ، جمعنا بيانات 3 أطفال من عائلة مصابة بورم الجهاز الهرموني المتعدد أ2. نقترح في هذا العمل، المقارنة بين معالجة هذه الحالات العائلية والتوصيات الحالية. تم التشخيص على أساس الفحص الجيني حيث تم العثور على طفرات للجين عند جميع الأفراد وبذلك خضعوا لجراحة وقائية، باستئصال كامل للغدة الدرقية. لكن لم يخضع أحد لتشريح العقد اللمفاوية المركزية.

نتائج الدراسة تسمح لنا أن نقول إن الفحوصات الجينية توفر لنا إمكانية تحديد هوية الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية اللبي، و إخضاعهم على الفور لعملية جراحية وقائية ، و التي تمثل العلاج الوحيد الفعال. حاليا، يتم الاستئصال الكامل للغدة الدرقية عند أطفال صغار السن الحاملين للجين المعدل ، حتى مع وجود ارتفاع قليل في مستويات الكالسيونين. و قد مكن هذا من تحسين كبير لحظوظ شفاء المصابين بسرطان الغدة الدرقية اللبي العائلي. ولكن بعد الجراحة، يُنصح بشدة بتتبع المرضى على مدى العمر، للكشف عن احتمال ظهور ورم القواتم و/أو فرط نشاط جارات الدرق.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

rile G.

a of the thyroid – a clinicopathologic entity.

J Clin Endocrinol Metab 1959; 19: 152-161

2. **Sipple JH.**
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.
Am J Med 1961; 31: 163-165
3. **Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenka J.**
Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma
Of the thyroid, a syndrome.
Cancer 1968; 2: 293-299
4. **Franc-Reboud s, Modigliani E.**
Le cancer médullaire de la thyroïde.
La lettre du Cancérologue 1995 ; 4(6) : 202-209
5. **Calmettes C, Franc B.**
Cancer médullaire du corps thyroïde.
Paris-France : Endocrinologie-Nutrition, 1991. (Techniques E, ed.
Encyclopédie Médico-chirurgicale ; vol 10008 B10).
6. **Modigliani E, et le Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine**
Le cancer médullaire du corps thyroïde en France en 1995.
Annales d'endocrinologie 1996 ; 57 : 3-8.
7. **Niccoli-sire P.**
Fichier National du GETC : Relations Phénotype-Génotype.
Conférence du GETC, 1999: 2.
8. **Bergholm U, Bergström R, Ekbom A.**
Long term Follow-up of Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid.
Cancer 1997; 79(1): 132-138.

thyroïde.

Revue Med Interne 1999 ; 20 : 490-503

10. **Modigliani E.**
Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2
La Presse Médicale 1998 ; 27(13) : 627-640
11. **Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.**
Cancer Médullaire de la thyroïde
Annales d'Endocrinologie 2007 ; 68 : 325-331
12. **Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.**
Néoplasies endocriniennes multiples de type 2
Annales d'Endocrinologie 2007 ; 68 : 317-324
13. **Fassnacht M , Kreissl M. C., Weismann D., Allolio B**
New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies
Pharmacology & Therapeutics 2009 ; 123 :117-141
14. **Cohen R., Becker K.-L., A. Jullienne**
Calcitonine et acides apparentés.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004, 10-002-C-10
15. **Guliana JM, Modigliani E.**
Les marqueurs tumoraux du cancer médullaire de la thyroïde. Leurs
aspects fondamentaux et endocriniens.
Annales d'Endocrinologie 1988; 49: 34-50.
16. **SØREN SCHIFTER**
Expression of the Calcitonin Gene Family in Medullary Thyroid
Carcinoma
Peptides 1997 ; 18(2) : 307-317.
17. **Ferdogan M, Gullu S, Baskai N, Uysal AR, Kamel N. Erdogan G.**
Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis and the follow-
up and family screening in medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 897-9.

Medullary Thyroid Carcinoma

Textbook of Endocrine Surgery (second edition); 2005:129-141

19. **Pluot M.**
Que faut-il attendre de la cytoponction?
Annales de chirurgie 1999 ; 53(1) :65-68
20. **Baloch et al.**
The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the
science conference: a summation
CytoJournal 2008 ; 5:6
21. **Niccoli P., Wion-barbot N., Caron P., et al.**
Interest or routine measurement of serum calcitonin: study in a large
series Thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 338-41
22. **Heshmati HM., Hofbauer LC.**
Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and
management
European Journal of endocrinology 1997; 137: 572-78.
23. **Franc B.**
Le cancer médullaire de la thyroïde : la place de l'anatomie pathologique
face aux tests génétiques.
Revue Française des Laboratoires 1994 ; 270 : 27-36.
24. **Conte-Devolx B.**
Cancer médullaire de la thyroïde et Néoplasies endocriennes Multiples de
Type 2 : Protocole National Français Diagnostic, Traitement et
Surveillance. Juin 1999.
25. **Franc B., Modigliani E.**
Le carcinome médullaire de la thyroïde : évolution des concepts.
Arch Anat cytol Path 1998; 46: 100-11

Cancer Imaging 2005; 5: 167–176

27. **Plouin, P. F.**
Les phéochromocytomes sporadiques et familiaux.
Encyclopédie Orphanet 2002
28. **Howe JR, Norton JA, Wells SAJ.**
Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of a long-term follow-up.
Surgery 1993; 114(6): 1070-1077
29. **Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al**
Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study.
Journal of internal medicine 1995; 238: 363-367.
30. **D'Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL**
Diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes
La Presse Médicale 2009 ; 38(6): 927-934
31. **Houillier P, Maruani G, Eladari D, Paillard M**
Hyperparathyroïdie primitive
Endocrinologie-Nutrition, EMC 2002 ; 10-012-B-10
32. **Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P**
Néoplasies endocriniennes multiples de type 2
Endocrinologie-Nutrition, EMC 1999 ; 10-036-a-08
33. **Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al.**
Risk and penetrance of primary-hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET protooncogene.
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:487–91

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a

Newborn and Infant Nursing Reviews 2002; 2(4):221–227

35. **Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al.**
Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients.
Clinical endocrinology 1998; 48:265-73
36. **Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. et le Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE)**
Mutations de RET et traitement préventif du cancer médullaire de la thyroïde.
Annales d'Endocrinologie 2005 ; 66, 3 : 168-175
37. **Simpson N, Kidd K, Goodfellow P.**
Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by genetic linkage.
Nature 1987; 328:528-30
38. **Lairmore TC, Howe JR, Korte JA, et al.**
Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map of the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A.
Genomics 1991; 9:181-92.
39. **Kurokawa K, Kawai K, Hashimoto M, et al.**
Cell signalling and gene expression mediated by RET tyrosine kinase.
J Int Med 2003; 253:627-633.
40. **Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L.**
Mutation analysis of the RET protooncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre.
Surgery 2007; 141:90-5.

Valk IA et al.

d with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918.

J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 393-397.

42. Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, et al.

Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation in the RET protooncogene 891 germline mutation.

J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4112-4145.

43. Benazzouz B., Chraïbi A., Doghmi Y., El Bacha S., Boutayeb S., Kadiri A., Hilal L.

Caractérisation de la mutation C634Y du proto-oncogène RET dans une famille marocaine de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A

Annales d'Endocrinologie 2006 ; 67(1): 21-26

44. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al

Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients.

J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3746-3753.

45. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, et al.

Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804.

J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1674-1680.

46. Kameyama K, Okinaga H, Takami H.

Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma.

Biomedicine and pharmacotherapy 2004; 58: 348-350.

47. Bartsh DK, Hasse C, Schug C, et al

A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108: 128-132.

- C, et al
int mutation in the RET gene (Ala883Thr),
which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in
homozygous condition.
J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 5823-5827.
49. **Lecube A, Hernandez C, Oriola J, et al**
V804M mutation and familial medullary thyroid carcinoma: report of a
large family with expression of the disease only in the homozygous gene
carriers.
Surgery 2002; 131: 509-514.
 50. **Alvares da Silva A, Maciel RMB, Dias da Silva MR, et al**
A novel germ-line point mutation in exon 8 (gly533cys) in a large
kindred with familial medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 5438-5443.
 51. **Komminoth P; Roth J; Muletta-Feurer S; Saremaslani P; Seelentag
WK; Heitz PU**
RET proto-oncogene point mutations in sporadic neuroendocrine tumors.
J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(6):2041-6.
 52. **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.
 53. **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.
 54. **Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al.**
Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared
with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary
thyroid carcinoma families.
Ann Endocrinol (Paris) 1997; 58:302–8.

tti F, et al.

Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders.
J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163–8.

- 56. Quayle FJ, Moley JF.**
Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes.
J Surg Oncol 2005; 89:122–9.
- 57. 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.
- 58. 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.
- 59. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al.**
Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma.
Br J Surg 2005;92:449–53.
- 60. 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.
- 61. 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.

gel 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.

63. **Proye C.**
Cancers médullaires de la thyroïde : hyperthyrocalcitoninémie persistante après chirurgie, réinterventions-résultats.
Annales de chirurgie 2003; 128:289–292
64. **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al**
Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-5671.
65. **Kebebew E, Tresler PA, Siperstein AE, et al**
Normal thyroid pathology in patients undergoing thyroidectomy for finding a RET gene germline mutation: a report of three cases and review of the literature.
Thyroid 1999; 9: 127-131.
66. **Jonston LB, Chew SL, Trainer PJ, et al**
Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes.
Clin Endocrinol. 2000 ; 52 : 127-136.
67. **Kameyama K, Okinaga H, Takami H.**
Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma.
Biomedicine and pharmacotherapy 2004 ; 58 : 348-350.
68. **Sanso GE, Domene IM, Garcia R, et al**
Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C cell malignant disease in asymptomatic carriers.
Cancer 2002 ; 94 : 323-330.

69. **Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, et al**
Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic non index ret germline carriers.
World J Surg 2001 ; 25 : 713-717.

70. **Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al**
Medullary thyroid carcinoma as a part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome. Influence of the stage on the clinical course.
Cancer 2002 ; 94 : 44-50.

71. **Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, et al**
Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients.
Eur J Endocrinol 1999 ; 141 : 468-474.

72. **Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al and the EUROMEN Study Group.**
Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer.
N Engl J Med 2003 ; 349 : 1517-1525.

73. **Kurokawa K, Kawai K, Hashimoto M, et al**
Cell signalling and gene expression mediated by RET tyrosine kinase.
J Int Med 2003 ; 253 : 627-633.

74. **Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, et al**
Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations.
Surgery 2003 ; 134 : 425-431.

75. **Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, et al**
Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1674-1680.

Doherty JM, et al.

pheochromocytoma in the laparoscopic area.

Ann Surg 2002;235:713–20.

77. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, et al.

Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma.

World J Surg 2002; 26:1048–51.

78. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, et al.

Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutives procedures.

World J Surg 2000; 24:1342–6.

79. Carling T, Udelsman R.

Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders.

J Int Med 2005;257:27–37.

80. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, et al.

Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: a retrospective french multicentric study.

World J Surg 1996; 20 :808–13.

81. Machens A, Gimm 0, Ukkat 3, Hinze R, Schneyer V, Dralle H.

Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis.

Cancer 2000; 88:1909–15.

82. Sarrazin R, Brichon PY, Chaffanjon F.

Les métastases médiastinales des cancers différenciés de la thyroïde.

Traitement par curage médiastinal total sur 9 cas.

Ann Endocr 1997;58:242–7.

83. Modigliani E, Proye C.

Le traitement du cancer du corps thyroïde.

Paris: Arnette ed; 1998. p. 229–56.

- on chirurgicales dans le traitement des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde.
Annales d'endocrinologie 1996; 57: 33-40
85. **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.
 86. **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.
 87. **Do Cao C, Wémeau JL.**
Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens
Presse Med. 2009; 38: 210–219
 88. **Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B.**
New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies
Pharmacology & Therapeutics 2009; 123 :117–141.
 89. **Lanzi C, Cassinelli G, Nicolini V, Zunino F.**
Targeting RET for thyroid cancer therapy
Biochemical pharmacology 2009; 77:297–309
 90. **Tung WS, Vesely TM, Moley JF.**
Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer.
Surgery 1995;118-6:1024–30.
 91. **Heshmati HM; Gharib H; van Heerden JA; Sizemore GW**
Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma.
The American journal of medicine 1997;103(1):60-9.

Francesse C, et al.

Selective venous sampling catheterisation for localization of persisting medullary thyroid carcinoma.

Br J Cancer 1994; 69:1141–4.

93. Goudet P, Rogissart F, Petit JM et al.

Facteurs pronostiques de survie des cancers médullaires de la thyroïde. Annales de chirurgie 1996 ; 50(1):23-29

94. Roman S., R. Lin, J.A. Sosa

Prognosis of medullary thyroid carcinoma.

American Cancer Society 2006; 27: 2134-2142.

95. Pelizzo M.R., I.M. Boschini, P. Bernante et al.

Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients.

Eur J Surg Oncol 2007; 33: 493-497.

96. De Groot J.W., J.T. Plukker, B.H. Wolffenbuttel et al.

Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer : age does not matter.

Clin Endocrinol 2006, 65 : 729-736.

97. Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E et le GETC

Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde.

La Presse médicale 1996 ; 25(37):1819-1822.

98. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C.

Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival.

Eur J Surg Oncol 2000;26:686–90.

- , **Siperstein AE, et al.**
 na: clinical characteristics, treatment,
 prognostic factors, and comparison of staging systems.
 Cancer 2000; 88: 1139–48.
- 100. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al.**
 Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma.
 Br J Surg 2005; 92: 449–53.
- 101. Peix JL, Lifante JC, Soardo P. et Ochoa S.**
 Cancer médullaire de la thyroïde : De la chirurgie curatrice à la chirurgie
 Prophylactique
 27^{ème} journées françaises d'endocrinologie Paris 2007
- 102. Machens A., H. J. Holzhausen, H. Dralle**
 Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in
 medullary thyroid cancer : systemic disease ?
 Surgery 2006, 139 :28-32.
- 103. Machens A., U. Schneyer, H.J. Holzhausen et al.**
 Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal
 calcitonin level.
 J Clin Endocrinol Metab 2005, 90 : 2029-2034.
- 104. Guyetant S, Rousselet MC, Durigon M, et al.**
 Sex-related C-cell hyperplasia in the normal human thyroid: a
 quantitative autopsy study.
 Clin. Endocrinol. Metabol. 1997; 82: 42-27.
- 105. 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.

- enecker I, et al.**
 specific RET proto-oncogene mutations and
 disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International
 RET mutation consortium analysis.
 Jama 1996; 276(19): 1575-79.
- 107. Gibelin H., D. Essique, C. Jones et al.**
 Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary
 carcinoma.
 British Journal of Surgery 2005; 92 : 574-578.
- 108. Costante G., D. Meringolo, C. Durante et al.**
 Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of
 medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients
 with thyroid nodules.
 J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 450-455.
- 109. Iacobone M., P. Nicolli-Sire, F. Sebag et al.**
 Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted ?
 prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum
 calcitonin levels.
 World J Surgery 2002, 26 : 886-890.
- 110. Scheuba C., K. Kaserer, A. Weinhausl et al.**
 Is medullary thyroid cancer predictable ? A prospective study of 86
 patients with abnormal pentagastrin tests.
 Surgery 1999, 126 : 1089-1095.
- 111. Karges W., H. Dralle, F. Raue et al.**
 Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular
 goiter : German evidence-based consensus recommendation.
 Clin Endocrinol Diabetes 2004, 112: 52-58.
- 112. Wahl R.A., C. Vorlander, S. Kriener et al**
 Isthmus-preserving total bilobectomy : an adequate operation for C-cell
 hyperplasia.
 World J Surgery 2006, 30 : 860-871.

- ..., W.G. Dilley et al.
in multiple endocrine neoplasia type 2A.
New England Journal of Medicine 2005, 353 : 1105-1113.
114. **Wells S.A., Skinner M.A.**
Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106: 29-34
 115. **Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML.**
Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIa after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated?
World J Surg 1996; 20: 814-20
 116. **Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, et al.**
Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3999–4003.
 117. **Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW.**
Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis.
Pediatrics 2003; 111(2):E132–E9.
 118. **Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T.**
Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control.
Thyroid. 1996 Aug; 6(4):305–310.
 119. **Henry J.F., Denizot A., Puccini M., Niccoli P., Conte-Devolx B., De Micco C.**
Diagnostic précoce des cancers médullaires sporadiques de la thyroïde : Intérêt du dosage systématique de la calcitonine.
La Presse médicale 1996, 25(33) : 1583-1588

Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a
EJSO 2006 (32): 98–102

121. **Bütter A., Gagné J., Al-Jazaeria A., Emrana M.A. et al.**
Prophylactic thyroidectomy in paediatric carriers of multiple endocrine
neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma.
Journal of Pediatric Surgery 2007 42: 203–206
122. **Unruha A., Fitzeb G., Jänig U. et al.**
Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple
endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a
case report
Journal of Pediatric Surgery 2007 42: 1623–1626
123. **Niccoli-Sire P., Murat A., Baudin E., Conte-Devolx B., GETC et al.**
Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene
carriers: results in 71 thyroidectomized patients.
European Journal of Endocrinology 1999, 141 : 468–474
124. **الراوي: الحسن بن علي بن أبي طالب المحدث: الألباني - المصدر: صحيح النسائي**
الرقم: 5727



Serment

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.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

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 أبقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم با □ 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 بأوازع من طميري وثقافتي بإعلاء صحة مريضتي هـدفي 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 بأواجبي نحو مرضاي دون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أسعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما با □.

والله على ما أقول شهيد



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

جامعة محمد

كلية الطب والـ

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

سنة : 2010

الاستئصال الوقائي للغدة الدرقية عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : صلاح الدين أزوكاغ

المزاد في 13 يوليوز 1981 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الاستئصال الوقائي للغدة الدرقية – الطفل – الفحص الجيني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: منير كسرى

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: مبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: محمد العبيسي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة