

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 53

CANCERS FAMILIAUX DE LA THYROÏDE
(A PROPOS DE 03 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Aicha BENNANI
Née le 21 Juin 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Carcinome thyroïdien – Familial – Chirurgie prophylactique –
Oncogénétique.

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCHE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mr. R. OULAHYANE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ





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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la

FMPA

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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



Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

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



Décembre 2002

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

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

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

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

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Chirurgie Générale

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



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie

Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire



Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JOUDI Rachid*

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pr. ERRGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryim

Pr. GHFIR Imade

Pr. IMANE Zineb

Pr. IRAQI Hind

Pr. KABBAJ Hakima

Pr. KADIRI Mohamed*

Pr. LATIB Rachida

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr. MEDDAH Bouchra

Pr. MELHAOUI Adyl

Pr. MRABTI Hind

Pr. NEJJARI Rachid

Pr. OUBEJJA Houda

Pr. OUKABLI Mohamed*

Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham

Pr. RAHMANI Mounia

Pr. REDA Karim*

Pr. REGRAGUI Wafa

Pr. RKAIN Hanan

Pr. ROSTOM Samira

Pr. ROUAS Lamiaa

Pr. ROUIBAA Fedoua*

Pr. SALIHOUN Mouna

Pr. SAYAH Rochde

Pr. SEDDIK Hassan*

Pr. ZERHOUNI Hicham

Pr. ZINE Ali*

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologie

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

Neurologie

Physiologie

Rhumatologie

Anatomie Pathologique

Gastro-Entérologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Gastro-Entérologie

Chirurgie Pédiatrique

Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Pr. GHOUNDALE Omar*

Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Urologie

Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

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

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

***Enseignants Militaires** **DECEMBRE 2014**

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

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

**Enseignants Militaires*



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

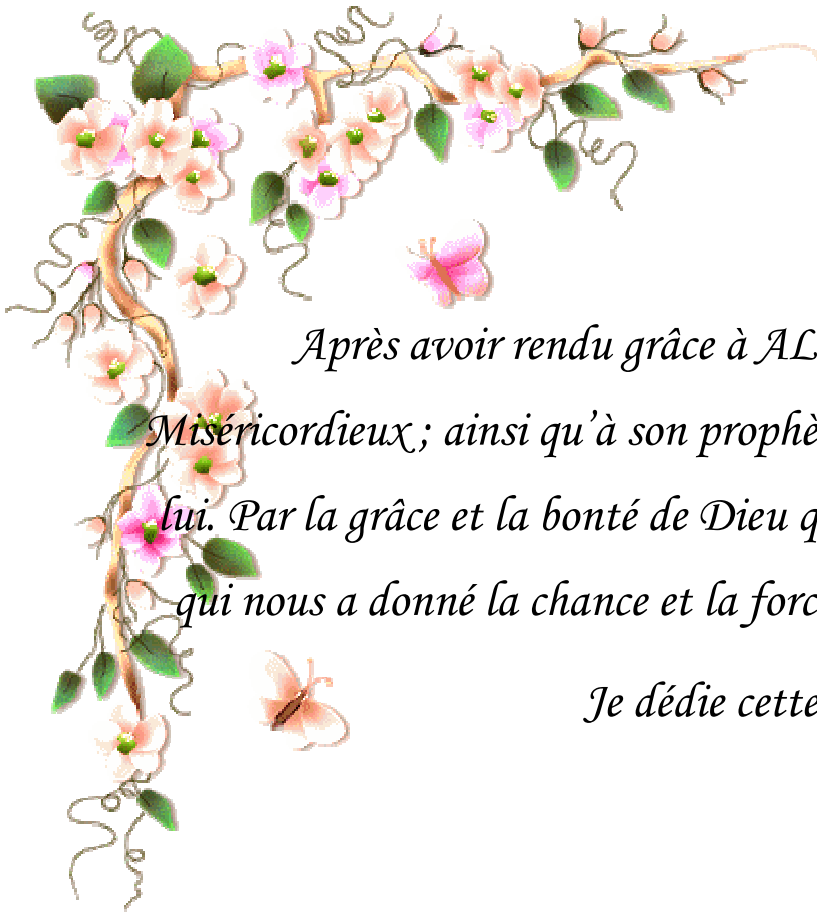
Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

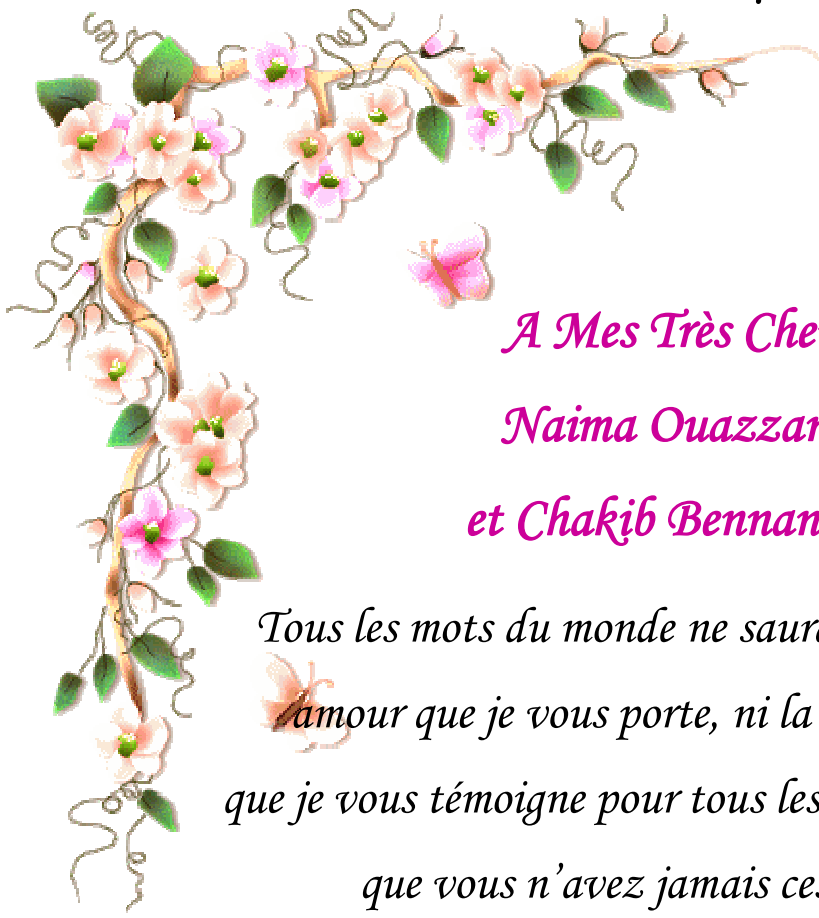




Après avoir rendu grâce à ALLAH le tout Puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix et salut sur lui. Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.

Je dédie cette thèse...



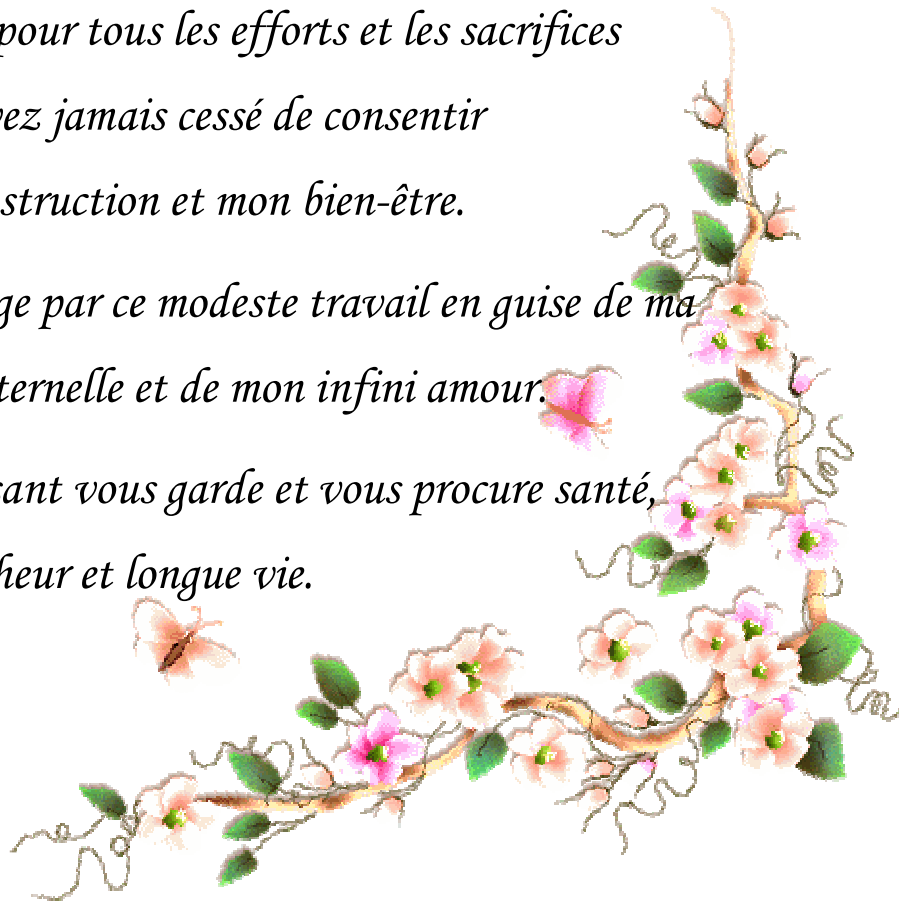


*A Mes Très Chers Parents
Naima Ouazzani Taibi
et Chaqib Bennani Hassan*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense
amour que je vous porte, ni la profonde gratitude
que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices
que vous n'avez jamais cessé de consentir
pour mon instruction et mon bien-être.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.*





*A la mémoire de mes Vgrands-pères Abderrahmane
Bennani Hassan et Abdeljebbar Ouazzani Taibi,*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille
dans son éternel paradis.*





*A mes Chères grand-mères Rabia Baghdadi
et Rabia Drissi Kamili,*

*Autant de phrases aussi expressives soient-
elles ne sauraient montrer le degré d'amour
et d'affection que j'éprouve pour vous.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise
de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue
vie.*





A mes Chers frères Amine, Othman et Hamza,

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mes nièces Maha, Yasmine et Lilya Bennani,

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.





*À mes très chères amies Meryem Bougataya
et Salma Benyahia*

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.


*Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.
Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant
une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur*

*À mes chères amies Ibtissam,
Imane, Kawtar, Laila et Meryem*

*À tous les moments qu'on a passé ensemble,
à tous nos souvenirs !*

*Je vous souhaite à tous longue vie pleine
de bonheur et de prospérité.*

*Tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer qu'ils me pardonnent...*





Remerciements





A

Notre maître et président de thèse

Monsieur M.N BENHMAMOUCH

*Professeur agrégé de la chirurgie infantile et chef
de service de chirurgie A*

Hôpital d'enfant –RABAT

*Vous nous avez fait un grand honneur
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître,
accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance
pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre
thèse.*





Notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur KISRA Mounir

Professeur agrégé de la chirurgie infantile

Hôpital d'enfant –RABAT

C'est un grand honneur de nous confier ce travail, nous vous remercions d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse. Nous espérons avoir mérité votre confiance. Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants de mon admiration et de mon profond respect.





A

Notre maître et juge de thèse :

Monsieur R. OULAHYANE

Professeur agrégé de la chirurgie infantile

Hôpital d'enfant –RABAT

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur A. GAWZI

Professeur agrégé de la pédiatrie endocrinologie

Hôpital d'enfant –RABAT

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil. Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
Akt	: protéine kinase B
ATA	: Americanthyroid association
CMT	: carcinome médullaire de la thyroïde
CNMT	: carcinome non médullaire de la thyroïde
CTn	: taux de calcitonine sérique basal
DPI	: Dépistage pré –implantatoire
DPN	: Dépistage prénatal
FMTC	: carcinome médullaire familial isolé de la thyroïde
FNMTC	: cancer familial non médullaire de la thyroïde
GDNF	: Glial-Derived-Nerve Growth Factor
GMNH	: goitre multihétéronodulaire
HCC	: hyperplasie des cellules C
HPT	: hyperparathyroïdie primaire
HT	: Hormones thyroïdiennes
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
MIBG	: Métaiodobenzylguanidine
m-TOR	: Mechanistic target of rapamycin
NCNN	: The National Comprehensive Cancer Network
NEM 2	: Néoplasie endocrinienne multiple de type 2
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PDK1	: Phosphoinositide kinase 1
Pg	: Pentagastrine
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase

PIP2	: Phosphatidylinositol (3, 4) bi-phosphate
PIP3	: Phosphatidyl-inositol (3, 4, 5) tri-phosphate
PTCH	: Proteinpatchedhomolog 1
PTEN	: Phosphatase and tensinhomolog
PTHS	: Syndromes tumoraux hamartomateux liés à PTEN
RB1	: Gène du rétinoblastome
RET	: Rearrangedduring Transfection
RTK	: Récepteurs tyrosines kinases
SC	: Syndrome de Cowden
SHH	: Sonic hedgehog
SUFU	: Suppressor of fusedhomolog
T3	: Tri-iodothyronine. T4 : Thyroxine.
TDM	: Tomodensitométrie
TSH	: ThyrotropinStimulating Hormone.
WAGR	: Tumeur Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental
WT1	: Gène Wilms tumor

FIGURES

Figure 1 : Rapports anatomiques de la glande thyroïde.	7
Figure 2 ; Vascularisation de la glande thyroïde.....	8
Figure 3 : Coupe histologique de la thyroïde.....	12
Figure 4 : Histoire naturelle du carcinome médullaire familial de la thyroïde (Conte-Devolx B., 1999)	41
Figure 5 : papillomatose gingivale (Sardinoux M., 2010).....	56
Figure 6 : trichilemmomes (Sardinoux M., 2010).....	56
Figure 7 : Ganglioneuromatose inguinale (Jonathan S. Leventhal M.D., 2016)	66
Figure 8 : Notalgia sur la partie haute du dos dans le cadre d'une NEM type 2A (Conte-Devolx B., 1999)	66
Figure 9 : principales mutations du RET et corrélations phénotype- génotype (Conte-Devolx B., 1999)	72
Figure 10 : formulaire de recherche de facteurs de prédisposition génétique au cancer (Gourdon S., 2016)	92

SCHEMAS

Schéma 1 : étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	15
Schéma 2 : circonstances de découverte du cancer familial de la thyroïde.....	32
Schéma 3 : taux de calcitonine chez l'ensemble des patients.....	33
Schéma 4 : récapitulatif des critères d'un cancer familial adoptés lors de notre étude.....	34
Schéma 5 : Arbre diagnostique : diagnostic clinique de syndrome de Cowden en cas de cancer thyroïdien. (Sardinoux M., 2010)	60
Schéma 6 : la prévalence des différentes mutations de NEM 2 (Samuel M. Hyde, 2017)	73

TABLEAUX

Tableau 1 : récapitulatif des antécédents familiaux de l'ensemble des cas.....	31
Tableau 2 : récapitulatif des résultats cliniques des 3 observations.....	31
Tableau 3 : récapitulatif des données de l'échographie cervicale	33
Tableau 5 : Valeur du pic de CT après Pg	44
Tableau 6 : Principales thérapies dans le traitement du cancer de la thyroïde (Lkhoyaali S, 2014)	47
Tableau 7 : les gènes et les types histologiques des cancers non médullaire de la thyroïde associés aux syndromes héréditaires (LiVolsi VA, 2017)	49
Tableau 8 : la génétique des formes non médullaire et non syndromique des cancers familiaux de la thyroïde (Griffith CC, 2016)	52
Tableau 10 : critères diagnostiques du syndrome de Cowden (Sardinoux M., 2010)	59
Tableau 11 : différents examens de suivi avec l'âge du début et la fréquence chez les sujets atteints du syndrome de Cowden (Sardinoux M., 2010)	63
Tableau 12 : phénotype des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (Niccoli- Sire P., 2007)	65
Tableau 14 : relation entre la mutation RET et l'agressivité du CMT dans le NEM et l'incidence de l'hyperparathyroïdie, phéochromocytome, la maladie de Hirschprung ainsi que le lichen cutané amyloïde CLA (Wells Samuel A. Jr., 2015).....	73
Tableau 13 : conduite à tenir du cancer médullaire de la thyroïde selon la mutation et son risque, selon ATA 2015 (Wells Samuel A. Jr., 2015).....	75
Tableau 15 : modalité de surveillance du risque tumoral dans les principaux syndromes de prédispositions (Abadie C., 2012).....	86
Tableau 16 (suite) : modalité de surveillance du risque tumoral dans les principaux syndromes de prédispositions (Abadie C., 2012).....	87

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL DE LA GLANDE THYROÏDE	4
A. Anatomique :	5
1. Configuration.....	5
2. Rapports.....	5
3. Vascularisation et innervation	7
B. Embryologie.	9
C. Histologie	11
D. Physiologie.	13
1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.	13
2. Transport des hormones thyroïdiennes :	16
3. Mode d'action :.....	16
4. Métabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes :	16
5. Effets des hormones thyroïdiennes.	17
MATERIEL ET METHODES	21
A. Introduction	22
B. Observations médicales.....	22
1. Observation n° 1 :.....	22
a. Identité :.....	22
b. Antécédents :	23
c. L’histoire de sa maladie :	23
d. L’examen à l’admission :	23
e. Les examens complémentaires :	23
f. La prise en charge thérapeutique :.....	24
g. Résultats de l’anatomopathologie :.....	24

2. Observation n°2 :	25
a. Identité :	25
b. Antécédents :	25
c. L'histoire de la maladie :	25
d. L'examen à l'admission :	25
e. Les examens complémentaires :	26
f. La prise en charge thérapeutique :	26
g. Résultats de l'anatomopathologie :	26
3. Observation n° 3 :	27
a. Identité :	27
b. Motif d'Hospitalisation :	27
c. Antécédents :	27
d. Histoire de la Maladie :	27
e. L'examen clinique :	27
f. Examen paraclinique :	28
g. Prise en charge thérapeutique :	29
h. Le compte rendu anatomopathologique :	29
i. Les bilans complémentaires en post opératoire :	29
k. Une enquête familiale :	29
RESULTATS :	30
A. Age et sexe :	31
B. Résultats cliniques :	31
C. Résultats paracliniques :	33
1. Résultats de l'échographie cervicale :	33
2. Biologie :	33
3. Anatomopathologie :	34
D. Traitement :	34
E. Etude genetique :	35

DISCUSSION	36
A. Carcinome médullaire familial de la thyroïde	37
1. Généralité	37
2. Epidémiologie	38
a. Incidence	38
b. La distribution selon le sexe	39
c. La distribution selon l'âge	39
3. Histopathologie	40
4. Diagnostic	42
a. Circonstances de découverte	42
b. Paraclinique :	42
c. Etude génétique	44
5. Traitement	44
a. Chirurgie curative :	44
b. Les thérapies ciblées :	45
6. Pronostic	47
B. Carcinome différencié familial de la thyroïde	48
1. Généralité	48
2. Génétique	49
3. Traitement :	52
4. Pronostic	54
C. Principaux Syndromes héréditaires associés	55
1. Cowden syndrome/ PHTS :	55
a. Généralités	55
b. Aspect clinique	55
c. Aspect génétique	61
d. Traitement	62

2. Néoplasie endocrinienne multiple	64
a. Généralités :	64
b. Manifestations cliniques.....	65
c. Anomalie génétique.....	69
d. Traitement.....	74
d. Surveillance	77
3. Polypose adénomateuse familiale.	78
4. Complexe de Carney	79
D Consultations d'oncogenetiques : quelles indications en oncopediatrie ?	80
1. Les antécédents familiaux de cancers	80
2. Âge précoce de survenue	82
3. Multifocalité des tumeurs primitives chez un même individu	83
4. Phénotype associé	83
E. Modalité de surveillance du risque tumoral dans les différents syndromes de prédispositions héréditaires.	85
CONCLUSION	88
PERSPECTIVES D'AVENIR	90
RESUMES	93
REFERENCES	97



Introduction



I. INTRODUCTION

Le pourcentage des cancers de l'enfant dû à une prédisposition génétique ou cancers familiaux varie d'une étude à l'autre, cela est probablement dû à l'émergence de techniques de plus en plus sensibles pour la recherche des gènes en cause.

Par ailleurs, les cancers familiaux disposent de critères d'orientation pour une prise en charge adéquate du sujet et des membres de la famille, ainsi nous avons retenu :

- Un âge plus précoce que son âge d'apparition habituel
- Multifocalité et bilatéralité de ce cancer (les deux rétines, les deux ovaires...)
- Association à un autre cancer dans un autre organe (sein-ovaire)
- Présence d'une histoire familiale de cancers : antécédents familiaux de cancers survenant chez des apparentés de premier degré et chez les apparentés de second degré lorsque l'âge de survenue était précoce.

Il y a lieu de souligner que parmi les différents types de cancers de la thyroïde, le cancer médullaire est presque toujours de forme héréditaire chez l'enfant, et fait partie des néoplasies endocriniennes multiples de type 2A et 2B, en lien avec une mutation germinale dominante d'un proto-oncogène RET, d'où l'intérêt de notre étude.

Le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde, dont l'incidence de survenue est de 4,9% de l'ensemble des cancers de l'enfant et de l'adolescent

Malgré la faible incidence de survenue du cancer médullaire par rapport aux cancers différenciés de la thyroïde, les formes familiales de CMT prédominent sur les formes familiales de ces derniers

Notre étude s'étale de l'année 2008 à l'année 2016 au sein du service de chirurgie infantile à l'hôpital d'enfants de Rabat, les cas étudiés sont 2 sujets, frère et sœur, présentant une néoplasie endocrinienne type 2A, et un cas présentant un carcinome médullaire de la thyroïde probablement familial

Les objectifs de notre étude visent en premier lieu une description des aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et génétiques des carcinomes médullaires familiaux de la thyroïde, en second lieu leur prise en charge prophylactique et curative. Enfin, l'apport de la génétique dans la personnalisation de la prise en charge chirurgicale des cancers familiaux thyroïdiens.

En vue de diminuer l'incidence des cancers familiaux, il serait judicieux de proposer d'intégrer dans le dossier du patient une fiche systématique de recueil des données, afin de faciliter l'identification des indications d'une consultation d'oncogénétique.



Rappel de la glande thyroïde



II. RAPPEL DE LA GLANDE THYROÏDE

A. Anatomique :

1. Configuration

- En forme de H avec 2 lobes latéraux réunis par un isthme.
- Chaque lobe : 2 pôles (supérieur et inférieur), 3 faces, 3 bords.
- Recouverte d'une capsule fibreuse fine et adhérente.
- Les moyens de fixité :
 - Gaine viscérale du cou : relie la glande aux autres viscères voisins.
 - Ligament médian de GRUBER : relie l'isthme à la trachée
 - Ligaments latéraux de GRUBER : relie les lobes latéraux à la trachée.

2. Rapports

a. L'isthme thyroïdien : présente 2 faces et 2 bords.

Face postérieure : répond aux 2 premiers anneaux trachéaux.

Face antérieure : répond à la région sous hyoïdienne et à la voie d'abord de la trachéotomie.

Bord supérieur : en rapport avec la face antérieure du larynx par l'intermédiaire du lobe pyramidal.

Bord inférieur : situé à 2 ou 3 cm de la fourchette sternale.

Face postérieure : en rapport avec le paquet vasculo-nerveux : L'artère carotide commune, la veine jugulaire interne, le nerf vague et la chaîne lymphatique jugulo-carotidienne.

Face interne : répond à la face latérale du larynx et de la trachée.

Face externe : répond aux vaisseaux thyroïdiens et les plans musculo-tégumentaires latéraux.

Bord postéro-interne : répond à l'œsophage, au nerf récurrent, à l'artère thyroïdienne inférieure et aux glandes parathyroïdes inférieures.

Bord antérieur : croise la face antérolatérale des cartilages cricoïde et thyroïde.

Bord latéral : répond à la veine jugulaire interne et aux Ganglions cervicaux profonds.

Base : répond au 6^{ème} anneau trachéal et aux veines thyroïdiennes inférieures.

Sommet : répond aux vaisseaux thyroïdiens supérieurs.

Le nerf récurrent constitue un rapport essentiel très important à cause du risque de lésions lors de la chirurgie thyroïdienne.

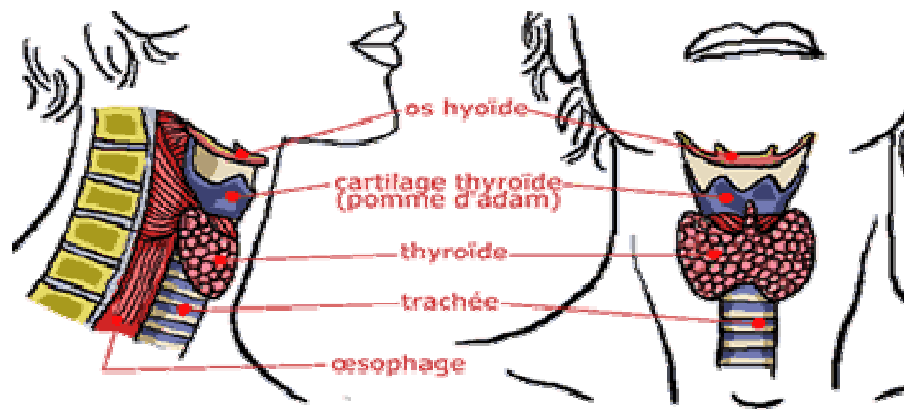


Figure 1: Rapports anatomiques de la glande thyroïde.

3. Vascularisation et innervation

a. Les artères :

La glande thyroïde est irriguée par :

L'artère thyroïdienne inférieure : naît de l'artère sous-clavière, gagne le pôle inférieur du lobe latéral où elle se divise en 2 branches : inférieure et ascendante.

L'artère thyroïdienne supérieure : première branche collatérale de la carotide externe, gagne le bord supérieur du lobe latéral où elle se divise en 2 branches : artères glandulaires antérieure et postérieure.

L'artère thyroïdienne moyenne : inconstante et impaire.

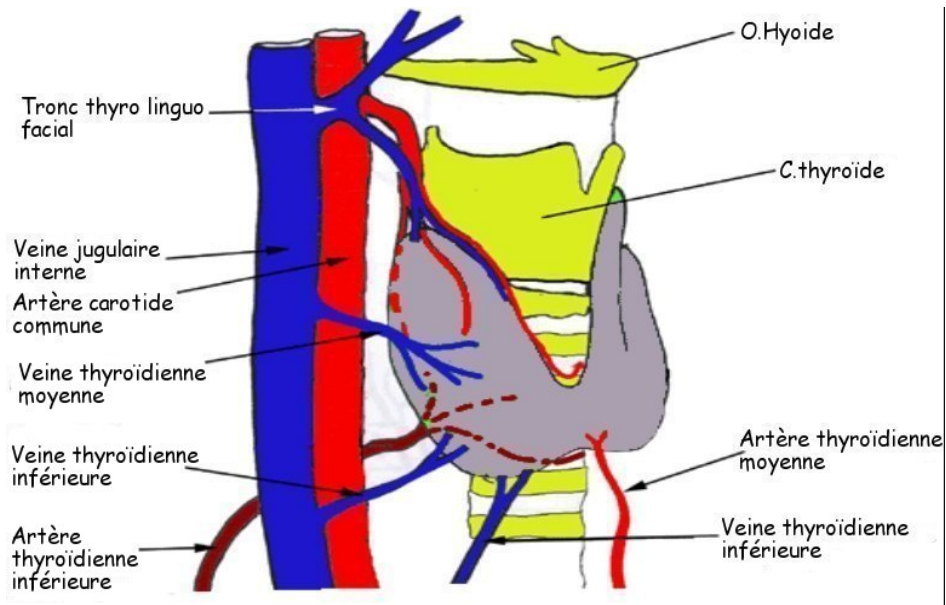


Figure 2; Vascularisation de la glande thyroïde

b. Les veines :

Les Veines thyroïdiennes supérieures : se jettent dans la veine jugulaire interne par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo- facial.

Les veines thyroïdiennes moyennes et inférieures se jettent directement dans la veine jugulaire interne.

c. Les vaisseaux lymphatiques :

Sont de 2 groupes :le médian se draine soit dans les ganglions pré-laryngés en haut, soit dans les ganglions pré-trachéaux en bas alors que le latéral se draine dans la chaîne jugulaire interne.

d. Les nerfs :

Innervation de type neurovégétative, assurée par le nerf vague (X) et la chaîne sympathique cervicale.

B. Embryologie.

Chez tous les tétrapodes, la glande thyroïde dérive d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimo branchiaux. L'ébauche centrale apparaît au début de la troisième semaine de développement (embryon de 2 cm) sous la forme d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyroéoglosse qui se résorbera au moins partiellement par la suite), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée, et l'allongement du cou de l'embryon fait descendre la glande vers sa position définitive.

A la septième semaine de l'embryogénèse, les corps ultimo-branchiaux issus des quatrième poches pharyngées viennent au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx.

Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuro-ectodermiques, originaires des crêtes neurales qui s'éparpillent dans les follicules thyroïdiens en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellules C ou para folliculaire) productrices de calcitonine.

La thyroïde a alors sa morphologie définitive mais les cellules qui la composent sont encore des précurseurs indifférenciés des thyrocytes.

Les thyrocytes s'organisent en follicules et commencent à exprimer les différents acteurs de la biosynthèse hormonale

La différenciation cellulaire s'achève vers la 11^e semaine de développement avec la production des premières hormones thyroïdiennes par le fœtus. L'organogénèse et l'histogénèse thyroïdiennes sont sous la dépendance

de mécanismes moléculaires complexes encore très imparfaitement compris. Les avancées décisives concernent l'identification des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde (TTF). Initialement isolés pour leur capacité à lier les séquences régulatrices des gènes codant des protéines spécifiques des cellules folliculaires de la thyroïde (comme le gène du récepteur de la thyroid stimulating hormone [TSH]). Les TTF se sont révélés, dans des modèles murins d'inactivation génique (knock-out), des acteurs essentiels de l'organogenèse (migration et développement de l'ébauche thyroïdienne) et de l'histogenèse thyroïdienne (induction et maintien de la différenciation des thyrocytes). Les quatre principaux incluent les facteurs TTF1/Nkx2-1 (le premier exprimé dans l'ébauche thyroïdienne, également impliqué dans l'organogenèse pulmonaire), Foxe-1/TTF2 (un facteur peut-être spécifiquement impliqué dans la migration thyroïdienne), Pax8 (indispensable à la différenciation des cellules endodermiques en cellules folliculaires) et Hex (facteur impliqué plus généralement dans l'organogenèse de tous les dérivés de l'intestin pharyngien).

Les gènes cibles de ces facteurs transcriptionnels sont des acteurs impliqués dans la biosynthèse et l'action des HT : thyroglobuline (Tg), thyroperoxydase (TPO), symporteur de l'iodure, pendrine, récepteur de la TSH, désiodase de type II.

Ces facteurs transcriptionnels interagissent entre eux pour le contrôle de l'expression génique (synergie ou répression induites par coopération fonctionnelle ou physique sur les séquences régulatrices des gènes cibles, boucles de régulation transcriptionnelle). Des anomalies des gènes codant TTF1, TTF2 et Pax8 ont été rapportées chez des patients présentant une hypothyroïdie congénitale éventuellement associée à des anomalies du développement de la thyroïde (absence, ectopie, hypoplasie) et d'autres malformations organiques, en rapport avec l'expression et le rôle fonctionnel de ces facteurs dans les tissus extra thyroïdiens.

Le rôle d'un autre facteur transcriptionnel, Nkx2-5, a été plus récemment souligné par la description d'anomalies géniques chez des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale. Globalement, les anomalies de ces différents facteurs transcriptionnels semblent cependant ne représenter qu'une infime fraction des étiologies des hypothyroïdies congénitales dans les études de dépistage systématique.

C. Histologie

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien, sphère de 200 à 300 µm de diamètre constituée d'une paroi épithéliale et d'un contenu amorphe, pâteux et jaunâtre à l'état frais : la colloïde.

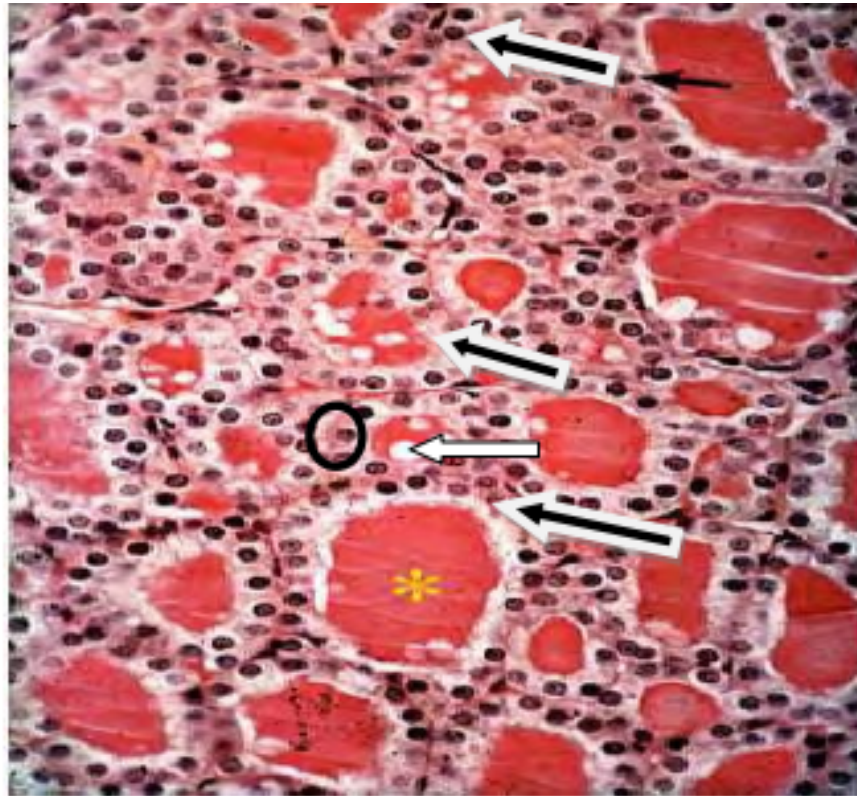
L'épithélium est unistratifié et contient des cellules folliculaires, majoritaires, et des cellules plus claires, dites « parafolliculaires ».

Les cellules folliculaires sont encore dites «vésiculaires» ou appelées «thyrocytes».

Le pôle basal des cellules folliculaires repose sur la lame basale du follicule, en contact avec les capillaires, alors que leur pôle apical recouvert de microvillosités se projette dans la colloïde.

Le noyau est central, d'autant plus basal que la cellule est active. Les autres organites incluent des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire, des ribosomes, un appareil de Golgi et de nombreuses vésicules d'exocytose et d'endocytose. Les organites sont très développés et la colloïde est réduite lorsque la glande est hyperactive.

Les cellules parafolliculaires représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien total. Elles sont plaquées contre la lame basale qui limite le follicule thyroïdien, et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles sont caractérisées par la présence de grains de sécrétion, visibles en microscopie électronique, contenant la calcitonine.



Coupe de thyroïde au repos à la microscopie optique

(Coloration PAS, échelle x 900) :

Thyrocytes (exemple : flèches noires), colloïde (astérisque jaune),

Vacuole de résorption (cercle noir) et cellule C (flèche blanche)

Figure 3: Coupe histologique de la thyroïde

D. Physiologie. (Hadoux J, 2017)

1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

a. Apport d'iode :

L'organisme ne possède pas de réserve d'iode. L'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure (iode minéral) directement assimilé au niveau de l'estomac. L'apport journalier doit être de 150 à 200 µg/j. l'iode est retrouvé dans l'eau de boisson, les poissons, les crustacés et les laitages mais surtout dans le sel iodé. L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intrathyroïdiennes. L'élimination de l'iode se fait dans les urines et le lait maternel.

b. Captation des iodures par le thyrocyte :

Elle se fait activement et de manière saturable grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins. Cette pompe est appelée NIS (symport Na^+/I^-). Dans les conditions d'apport normal en iode, cette pompe établit un gradient de concentration de 20 à 40. Ce gradient peut être multiplié par 20 quand la glande est stimulée par la TSH. Cette pompe peut être inhibée par le brome Br^- , les ions sulfo-cyanures SCN^- et les ions perchlorates ClO_4^- .

c. Formation de la thyroglobuline :

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde. C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 KDa, Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques (PM 330 KDa chacune). L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls. Sa synthèse se fait dans les polysomes. Sa glycosylation a lieu dans l'appareil de Golgi. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose.

d. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline :

Une fois captée par les thyrocytes, l'iodure est oxydé en I_2 (iode organique) grâce à la thyroperoxydase en présence de H_2O_2 {eau oxygénée}. L'iode sera fixé sur les radicaux tyrosyls de la thyroglobuline du colloïde. Ceci aboutit à la formation du mono-iodo-tyrosine MIT. La fixation d'un autre atome d' I_2 donne le di-iodo-tyrosine DIT. La TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode

e. Couplage des radicaux iodotyrosines :

Les molécules de thyroglobulineiodotirosylées contenues dans la colloïde entrent en contact avec la Thyroperoxydase qui catalyse le couplage des résidus iodotyrosines. $\Rightarrow MIT + DIT = T3$: tri-iodothyronine. $\Rightarrow DIT + DIT = T4$: tétra-iodothyronine ou thyroxine. Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des apports.

f. Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

La thyroglobuline iodée constitue la forme de réserve des hormones dans le colloïde. Après stimulation par la TSH, elle est phagocytée dans l'apex des cellules par endocytose. Les vésicules vont fusionner avec les lysosomes pour donner les phagosomes. Ces dernières vont hydrolyser la thyroglobuline iodée et aboutir à la libération des MIT, DIT, T3 et T4 qui diffusent dans la circulation.

g. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iode :

Les MIT et les DIT sont désiodés grâce à l'iodotyrosine déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés. Les thyroglobulines contiennent suffisamment de T3 et de T4 pour assurer un état euthyroïdien sans une nouvelle synthèse d'hormones pendant environ deux mois.

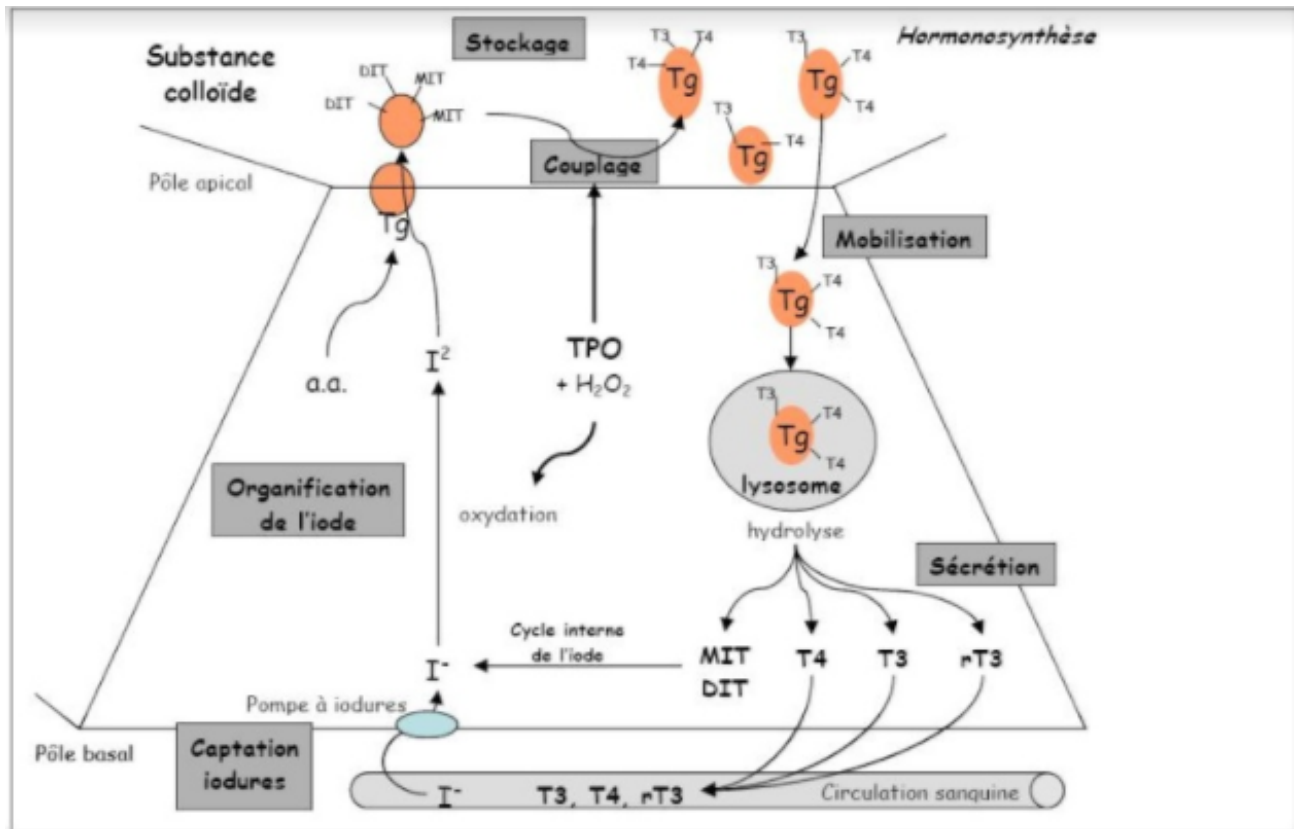


Schéma 1 : étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

2. Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont transportées de la glande au tissu en association réversible avec des protéines plasmatiques : thyroxine binding globulin (TBP), préalbumine ou transthyrétine (TTR) et albumine. Cette forme constitue un réservoir circulant et tampon qui maintient le taux d'hormones thyroïdiennes stable dans le sang. Seule la forme libre de l'hormone pénètre dans la cellule.

3. Mode d'action :

La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs. La plupart des tissus périphériques sont dotés d'enzymes nécessaires à la conversion du T4 en T3. Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans les cellules cibles et se lient à un récepteur intranucléaire. Cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques. Il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique, de protéines structurales ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible.

4. Métabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes :

La demi-vie de T3 dans le sang est de deux jours. Celle de T4 est de 6 à 7 jours. Les hormones thyroïdiennes disposent de 3 voies métaboliques :

- Glucuroconjugaison hépatique suivie de l'élimination dans la bile.
- Décarboxylation et désamination donnant un métabolite.
- Désiodation donnant soit la T3 active soit la T3 inactive.

5. Effets des hormones thyroïdiennes.

Le caractère invariable de la sécrétion thyroïdienne au cours de l'évolution suggère une fonction fondamentale pour les HT. De ce fait, les déficits ou les excès en HT perturbent le fonctionnement de multiples organes et systèmes organiques. Classiquement, on sépare les effets au cours du développement embryonnaire et fœtal des effets métaboliques chez l'enfant en développement et chez l'adulte. Les effets des HT sont variés mais s'exercent sans véritables organes cibles spécifiques. Toute classification apparaît réductrice et artificielle même si classiquement, on sépare les effets au cours du développement embryonnaire et fœtal des effets métaboliques et spécifiques d'organe.

a. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal

Les besoins en HT existent très précocement au cours de la vie intra-utérine ; ils sont initialement assouvis par la production maternelle puisque les hormones libres sont capables de traverser le placenta. La thyroïde de l'embryon devient elle-même fonctionnelle vers la dixième semaine de développement. Chez l'homme, les conséquences d'un déficit embryonnaire ou fœtal en HT sont constatées essentiellement au niveau du squelette et du système nerveux, même si les modèles murins d'inactivation génique supportent leur rôle fondamental dans la différenciation d'autres systèmes, notamment le tractus digestif.

Pour l'os, les HT apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance : les enfants déficitaires ont un poids et une taille dans les limites de la normale, mais leurs épiphyses osseuses sont peu ou pas calcifiées.

Pour le système nerveux, l'appréciation d'un déficit intra-utérin est difficilement perceptible à la naissance puisque la maturation nerveuse est alors loin d'être achevée. De façon générale, on peut signaler que les HT jouent un rôle fondamental à la fois dans la différenciation et la migration neuronales, la différenciation gliale et la synaptogenèse.

Si le retard d'ossification peut être rattrapé secondairement par un traitement substitutif adéquat, le retard de maturation nerveuse est plus difficile à corriger, soulignant l'importance d'une recherche systématique de l'hypothyroïdie lors des échographies fœtales, du dépistage néonatal et, de façon plus générale, d'un diagnostic et d'un traitement les plus précoces possibles.

b. Effets métaboliques des hormonesthyroïdiennes

L'action générale des HT est d'accroître les métabolismes : une augmentation du métabolisme de base est décelée au cours des hyperthyroïdies. Les HT augmentent en effet la consommation d'oxygène de tous les tissus et la production de chaleur par l'organisme en favorisant la thermogenèse inhérente aux réactions métaboliques (thermogenèse obligatoire), notamment les réactions mitochondriales qui utilisent l'adénosine triphosphate (ATP) comme substrat.

Elles sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale de glucose, en accroissant la glycogénolyse et en réduisant la glycogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique. Elles stimulent également l'utilisation cellulaire de glucose.

Dans le métabolisme protidique, les HT interviennent de façon discordante, avec une stimulation conjointe de la synthèse et du catabolisme protidiques. Ce dernier prédomine cependant avec une fonte musculaire et une augmentation consécutive de la créatinine remarquables dans les hyperthyroïdies (négativité de la balance azotée).

L'action des HT sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrice à des concentrations supérieures. La baisse du cholestérol total, et du cholestérol low density lipoprotein (LDL) en particulier, constitue un marqueur classique de l'hyperthyroïdie.

Les HT augmentent la cétogenèse et l'absorption intestinale du calcium.

Sur l'os constitué, elles ont des effets contrastés, associant destruction et synthèse osseuses, ce qu'exprime bien l'augmentation de l'ensemble des marqueurs du remodelage osseux sous leur influence. L'action ostéolytique prédomine cependant, expliquant l'ostéoporose et la diminution de la densité osseuse observées dans l'hyperthyroïdie prolongée.

c. Effets spécifiques d'organes

Après la naissance, les HT stimulent la chondrogenèse, la croissance des cartilages de conjugaison et l'ossification enchondrale (ossification à partir du cartilage). Si le déficit se poursuit en période néonatale, le retard de croissance finit par se déclarer, résultant probablement de l'absence de leur effet stimulant physiologique sur les productions hypophysaires de l'hormone de croissance (growth hormone [GH]) et hépatiques de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

Comme les autres muscles, le myocarde est sensible à l'action des HT qui ont des effets chronotropes (accélération du rythme cardiaque), inotrope (augmentation de la contractilité), dromotrope (amélioration de la conduction) et lusitrope (accélération de la relaxation ventriculaire). En périphérie, les HT diminuent les résistances vasculaires en relâchant les muscles lisses et en favorisant l'ouverture des shunts artérioveineux. Les résultantes sont

l'augmentation du débit cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire. Ces effets miment les actions b-adrénergiques des catécholamines et de fait, les HT semblent agir au moins partiellement en favorisant l'effet de ces substances. Leurs effets cardiaques sont d'ailleurs contrecarrés par les b-bloquants. Enfin, les HT stimulent la motilité intestinale et accélèrent le transit digestif.



Matériel et méthodes



III. MATERIEL ET METHODES

A. Introduction

Dans ce travail, nous analysons rétrospectivement 3 cas de patients enfants ayant subi une thyroïdectomie totale à visée curative pour un cas atteint de cancer médullaire de la thyroïde CMT, et prophylactique pour 2 cas présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 2A avec hyperplasie des cellules C.

Cette étude rétrospective s'étale du mois de janvier 2008 au mois de juillet 2016 au sein du service de chirurgie infantile à l'hôpital d'enfant de Rabat.

Les objectifs de notre étude visent en premier lieu une description des aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et génétiques des cancers familiaux de la thyroïde et en second lieu la prise en charge prophylactique et curative de ces patients. Enfin, l'apport de la génétique dans la personnalisation de la prise en charge chirurgicale

B. Observations médicales

1. Observation n° 1 :

a. Identité :

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

b. Antécédents : Personnels :

Rien à signaler

➤ **Familiaux :**

Mère atteinte de NEM2A, opérée en 2003 pour cancer médullaire de la thyroïde.

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).

c. L'histoire de sa maladie :

Remonte au mois d'avril 2008, dans le cadre de dépistage familial du CMT, l'enfant est adressé au service de chirurgie infantile après avoir confirmé son atteinte par une NEM de type 2A tout en prenant en charge la composante familiale thyroïdienne de sa maladie.

d. L'examen à l'admission :

A son admission le patient présentait un poids de 25kg, une taille de 1,27m, avec une euthyroïdie clinique et la présence d'adénopathies inter-jugulo-carotidiennes.

e. Les examens complémentaires :

➤ **L'analyse génétique :**

Elle met en évidence la présence d'une mutation au niveau du gène C634Y du protooncogène RET, au niveau de l'exon 11

➤ **L'échographie cervicale :**

Elle montre une glande thyroïde d'écho structure homogène, de contours réguliers et 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

f. 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®.

g. Résultats de l'anatomopathologie :

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

2. Observation n°2 :

a. Identité :

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

b. Antécédents :

➤ Personnels :

Rien à signaler

➤ Familiaux :

Mère atteinte de NEM2A, opérée en 2003 pour cancer médullaire de la thyroïde.

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).

c. L'histoire de la maladie :

Remonte au mois d'avril 2008, dans le cadre du dépistage familial du CMT familial, l'enfant est adressée au service de chirurgie infantile après avoir confirmé son atteinte par une NEM de type 2A tout en prenant en charge sa composante familiale.

d. L'examen à l'admission :

La patiente présentait à son admission un poids de 30kg, une taille de 1.33m avec une euthyroïdie clinique.

Le reste de l'examen somatique est normal.

e. Les examens complémentaires :

➤ **L'analyse génétique :**

Révèle la présence d'une mutation de gène C634Y du protooncogène RET, au niveau de l'exon 11.

➤ **L'échographie cervicale :**

L'échographie cervicale de la glande thyroïde est d'écho structure homogène, de contours réguliers avec 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.

f. La prise en charge thérapeutique :

La patiente a subi une thyroïdectomie totale et un traitement hormonal substitutif à base de Lévothyrox®.

g. Résultats de l'anatomopathologie :

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

3. Observation n° 3 :

a. Identité :

L'enfant M, de sexe masculin, âgé de 10 ans.

b. Motif d'Hospitalisation :

Une aphasie totale.

c. Antécédents :

➤ Personnel :

Notion d'angines à répétition traitées.

➤ Familiaux :

Non faits.

d. Histoire de la Maladie :

Elle remonte à 3 ans avant son hospitalisation par l'installation progressive d'une dyspnée à l'effort avec toux, par une dysphagie initialement aux solides, et puis aux liquides avec une évolution de la maladie dans un contexte d'amaigrissement non chiffré, d'altération de l'état général et d'apyrexie. L'évolution a été marquée 2 jours avant son hospitalisation par l'installation d'une aphasie totale pour laquelle il a été admis pour une éventuelle prise en charge.

e. L'examen clinique :

Le patient était en mauvais état général, asthénique avec conjonctives légèrement décolorées et un retard pondéral à moins de deux déviations standards sans retard statural.

L'examen cervical montre une masse cervicale latéralisée à gauche très douloureuse. L'exploration clinique qui consiste à établir les mensurations, la consistance ainsi que la mobilité de la masse par rapport au plan profond et superficiel n'a pas été établi en raison de la douleur. L'examen des aires ganglionnaires périphériques s'est révélé normal.

f. Examen paraclinique

➤ Bilan biologique :

- *Bilan thyroïdien*

N'a pas été réalisé.

➤ Transit œsogastroduodénal :

Il a révélé une sténose œsophagienne supérieure, probablement en rapport avec une compression extrinsèque.

➤ Une fibroscopie trachéale

Elle a montré un rétrécissement de la lumière trachéale à 80% en rapport avec une compression extrinsèque de la sous glotte.

➤ La tomodensitométrie cervicothoracique :

Elle a montré un aspect en faveur d'un processus malin du lobe thyroïdien gauche.

➤ La scintigraphie thyroïdienne au Technétium

Elle a mis en évidence un lobe gauche de contours réguliers, de fixation homogène avec présence d'un nodule froid prenant la totalité du lobe gauche de la thyroïde.

➤ Une scintigraphie osseuse au MDP-TC :

Elle a révélé une fixation normale et symétrique du traceur sur l'ensemble du squelette en confirmant l'absence d'arguments en faveur de localisations secondaires.

g. Prise en charge thérapeutique.

Il a subi une thyroïdectomie totale sans paralysie récurrentielle, avec une amélioration de la dyspnée et de l'aphagie et avec des suites opératoires simples. Le patient a été mis sous traitement hormonal substitutif.

h. Le compte rendu anatomopathologique.

L'examen anatomopathologique confirme la présence d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

i. Les bilans complémentaires en post opératoire :

Le bilan montre une élévation du taux de calcitonine, qui est de 70 fois supérieur à la normale

k. Une enquête familiale

Elle était prévue, mais non faite car le patient n'est plus revenu au service.



Résultats



IV. RESULTATS

A. Age et sexe

L'âge des patients pour les 3 observations qui ont été étudiées s'échelonne entre 10 et 12 ans.

Le sexe ratio des sujets de notre étude note une prédominance masculine 2/1. Par ailleurs, au sein de la famille atteinte de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A, le sexe ratio est de 1.

Antécédents familiaux :

Observation n° 1 et 2	→ Mère atteinte de néoplasie endocrinienne multiple type 2A, opérée pour CMT → Tante opérée pour CMT survenant aussi dans le cadre de NEM 2A → Tante décédée d'un cancer de la thyroïde → Oncle et cousins atteints de NEM 2A
Observation n°3	→ Rien à signaler

Tableau 1 : récapitulatif des antécédents familiaux de l'ensemble des cas

B. Résultats cliniques

Observation n°2	→ Euthyroidieclinique, avec la présence d'adénopathies inter-jugulo-carotidiennes.
Observation n°3	→ Euthyroidie clinique, le reste de l'examen est sans particularité.
Observation n°4	→ Aphagie totale, dyspnée à l'effort → Altération de l'état général avec amaigrissement non chiffré et conjonctives décolorées.

Tableau 2 : récapitulatif des résultats cliniques des 3 observations

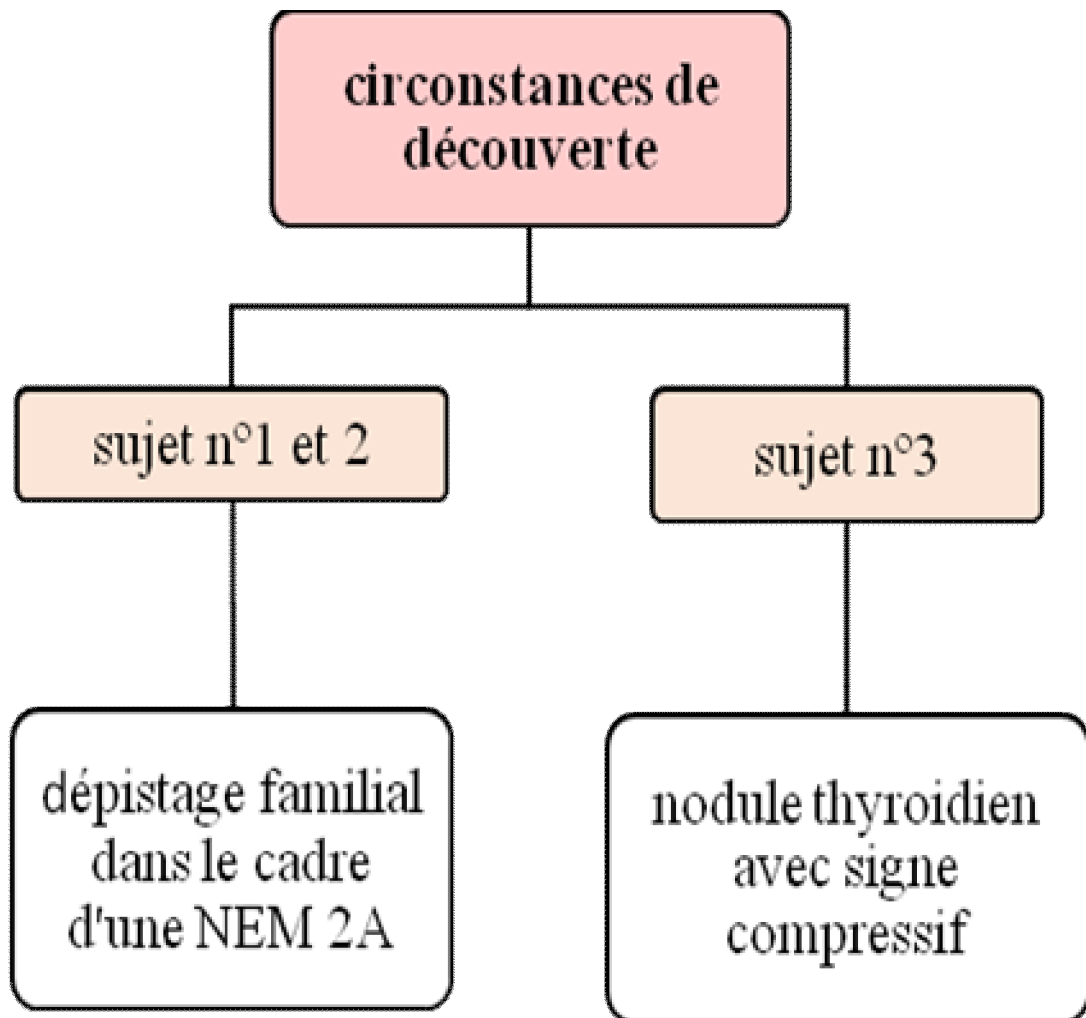


Schéma 2: circonstances de découverte du cancer familial de la thyroïde

C. Résultats paracliniques

1. Résultats de l'échographie cervicale :

Observation n°1 et n°2	→ Thyroïde d'écho structure homogène avec présence d'adénopathies interjugulo-carotidiennes
Observation n°3	→ Masse cervicale latéralisée à gauche très douloureuse lors de la déglutition

Tableau 3: récapitulatif des données de l'échographie cervicale

2. Biologie

TSH/ T4 : Une euthyroïdie biologique chez les 3 patients

Calcitonine :

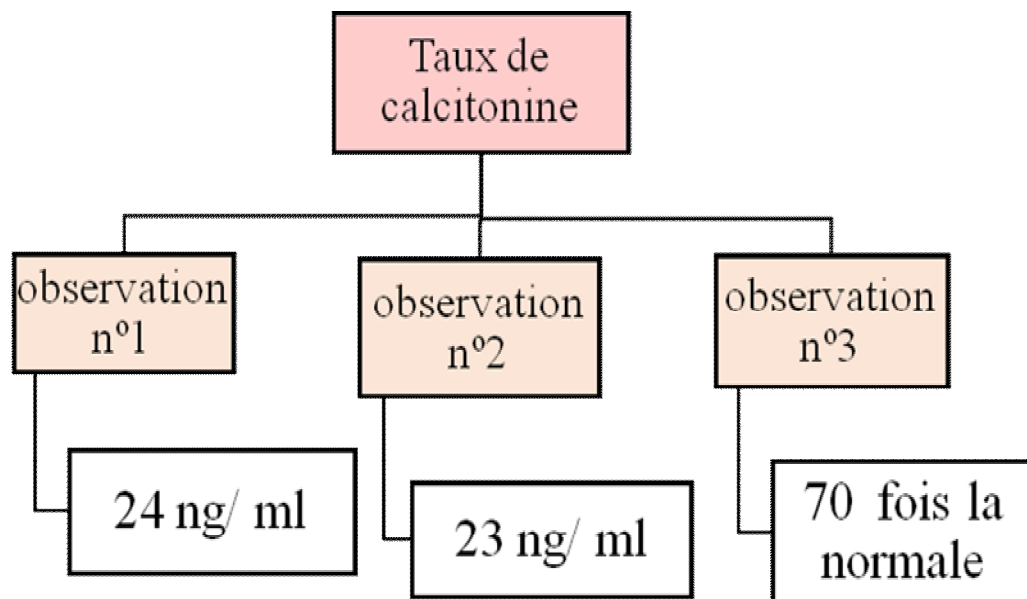


Schéma 3: taux de calcitonine chez l'ensemble des patients

3. Anatomopathologie :

Chez les sujets n°1 et n°2, l'étude a révélé une hyperplasie des cellules C qui est considérée comme une lésion précancéreuse du cancer médullaire de la thyroïde familial. Quant au sujet n°3, celui-ci présente un carcinome médullaire de la thyroïde, ce qui concorde avec l'élévation très élevée du taux de calcitonine.

D. Traitement :

Le traitement a consisté en une thyroïdectomie totale pour les 3 patients avec un traitement hormonal substitutif à base de Lévothyrox.

Les sujets n°1 et n°2 ont subi une thyroïdectomie prophylactique dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple type 2A,

La thyroïdectomie curative a concerné le patient n°3 devant des signes cliniques et paracliniques en faveur de malignité, notamment le taux très élevé de calcitonine sérique.

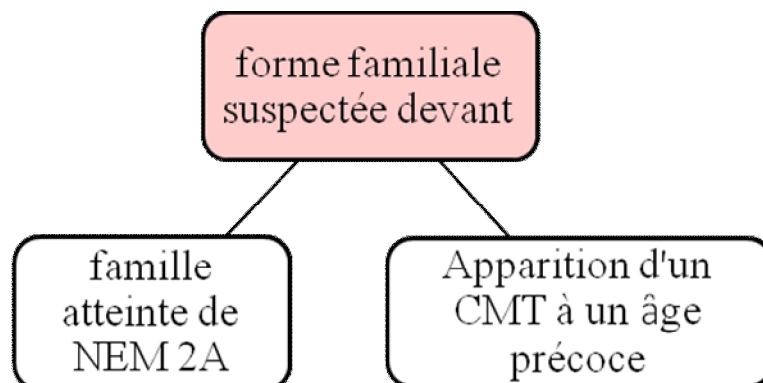


Schéma 4: récapitulatif des critères d'un cancer familial adoptés lors de notre étude.

E. Etude genetique

L'étude génétique chez les sujets n°1 et 2 a révélé la mutation du **gène C634Y** du proto-oncogène RET, au niveau de **l'exon 11**.

Chez le sujet n°3, une étude génétique a été prévue, mais le sujet a été perdu de vue



Discussion



V. DISCUSSION

A. Carcinome médullaire familial de la thyroïde

1. Généralité

En 1951, Robert Horn a décrit le carcinome médullaire de la thyroïde pour la première fois sur 7 cas à l'aide de l'analyse morphologique sur photomicrographie. En outre, il révéla ce carcinome comme étant agressive, néanmoins de meilleur pronostic que le carcinome anaplasique. Ensuite, les articles de Hazard JB ont adopté le terme de carcinome médullaire pour le diagnostic de ce type de tumeur, ainsi que la description morphologique et clinique de Horn. Néanmoins, aucun de ses cas étudiés n'a présagé d'un possible syndrome héréditaire prédisposant à ce type de cancer thyroïdien. Au milieu du 20^{ème} siècle, Copp et ses collaborateurs ont identifié la présence de cellules C dans la glande thyroïde chez l'humain (auparavant décrite uniquement chez les animaux) et d'une hormone la calcitonine, cette dernière connue pour son effet antagoniste à celui de la parathormone. En 1961, Sipple décrivit sur une autopsie un syndrome associant des lésions tumorales de multiples glandes endocrines, notamment un cancer thyroïdien et un phéochromocytome bilatéral, ce syndrome apparaîtra ensuite sous son nom, le syndrome de Sipple. Au milieu de l'année 1960, ED Williams postula que le carcinome médullaire pourrait être dérivé des cellules C de la glande thyroïde, et que la calcitonine serait produite par ces cellules C. D'où l'hypothèse que la calcitonine serait utile comme marqueur biologique et pronostic du carcinome médullaire de la thyroïde. (LiVolsi VA, 2017)

Les caractéristiques du cancer familial médullaire de la thyroïde : (LiVolsi VA, 2017)

- Age précoce
- Sexe ratio=1
- ATCD familiaux de cancer ou nodule thyroïdien (goitre multi nodulaire).
- ATCD familiaux d'autres lésions endocrines (phéochromocytome) ou non endocrines.
- Multifocalité.
- Bilatéralité.
- Hyperplasie des cellules C

2. Epidémiologie

a. Incidence

Le CMT représente 3% - 5% de tous les cancers thyroïdiens (Hadoux J, 2017)(Chan C.M., 2017). Souvent d'origine héréditaire, il fait alors partie des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 2A et 2B, liées à la mutation activatrice du proto-oncogène RET (Seguraa D., 2016). Selon une étude (Haraj N.E., 2014) sur les CMT, 64% était de forme sporadique et 36% de forme héréditaire.

Le cas sporadique est plus fréquent chez les adultes. En revanche, la forme familiale se présente assez souvent chez la population pédiatrique (Chan C.M., 2017), notamment dans le cadre du syndrome de Sipple (NEM 2A) similaire aux deux cas de notre étude, ou du syndrome de Gorlin (NEM2B).

Selon l'étude de (Kameyama K., 2004), parmi les porteurs de CMT, 30,6% de cas sont porteurs de NEM 2A, 5,1% sont des cas isolés de CMT familial, 4,1% sont porteur de NEM 2B et finalement 60,1% sont des cas sporadiques. Selon l'étude (Lebeault M., 2015), 71 % des cas familiaux sont des cas isolés de carcinome médullaire de la thyroïde, 17,4 % sont porteurs de NEM2A et enfin 7,7 % sont porteurs de NEM2B.

b. La distribution selon le sexe

Le sexe ratio est égal à 1 en cas de CMT associé à une NEM2, contrairement aux cas sporadique de CMT, où le sexe féminin est le plus souvent touché. (Kameyama K., 2004)(Xu L, 2012), ce qui concorde avec notre étude.

c. La distribution selon l'âge

L'âge de survenue du cancer familial médullaire de la thyroïde est précoce et touche essentiellement les enfants, avec un âge moyen de 20 ans. Contrairement aux cas sporadiques qui ont un âge moyen de survenue de 50 ans (LiVolsi VA, 2017). Le CMT est constant avant l'âge de 10 ans chez les enfants porteurs de NEM2A, le CMT apparait plus tardivement que chez les porteurs de NEM2B. En effet, chez les porteurs de NEM2B, le CMT est constant avant l'âge de 2 ans. (Trésallet C., 2016)

3. Histopathologie

Le CMT se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde responsables de la sécrétion de CT, marqueur biologique tumoral du CMT. Elles sont essentiellement, mais non exclusivement, situées à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens au contact des vestiges du corps ultimo branchial. (Guyétant S, 2006)

L'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC) néoplasique est la première anomalie constatée. Elle évoluera constamment vers l'apparition d'un carcinome médullaire de la thyroïde, dans un délai qui est en fonction du type de mutation RET. Elle est classiquement diffuse, multifocale et bilatérale. (Guyétant S, 2006)

Certains auteurs ont proposé que l'hyperplasie des cellules C devrait être renommée néoplasie intra épithéliale à cellules C ou "CINC" car les mutations de RET sont présentes dans ces lésions (LiVolsi VA, 2017). L'HCC évolue ensuite vers le micro carcinome, le plus souvent multifocal, qui peut apparaître en néonatal pour les NEM2B, dès l'âge de 2ans pour les NEM2A, parfois plus tardivement en fonction de la mutation de RET. L'évolution se fait ensuite vers le CMT macroscopique. La diffusion métastatique se fait d'abord aux chaînes ganglionnaires récurrentielles (50–80 %), puis jugulo-carotidiennes homolatérales (50–75 %), parfois dès le stade de micro carcinome. Pour un CMT supra-centimétrique, l'envahissement ganglionnaire jugulo-carotidien controlatéral est retrouvé dans 19–47 % des cas, suivi de l'atteinte ganglionnaire médiastinale dans 17 % des cas. Des métastases à distance peuvent apparaître dans le CMT et peuvent se présenter au niveau du poumon, os, le foie et rarement le cerveau et d'autres organes.(LiVolsi VA, 2017)

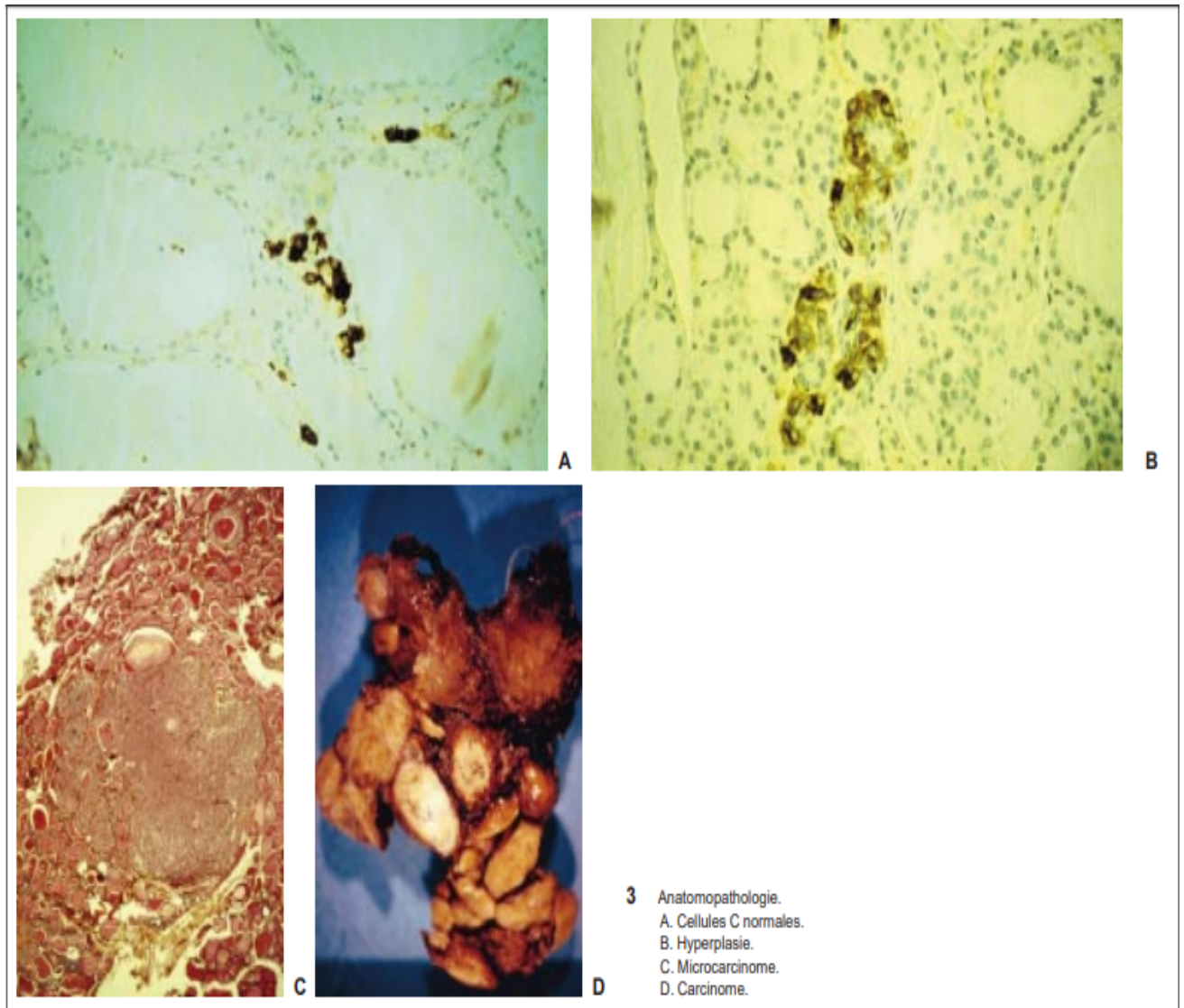


Figure 4 : Histoire naturelle du carcinome médullaire familial de la thyroïde (Conte-Devolx B., 1999)

4. Diagnostic

a. Circonstances de découverte.

Les circonstances de diagnostic sont identiques à celles des formes sporadiques pour le cas index d'une famille : nodule thyroïdien associé à une hypercalcitonémie, une cytoponction évocatrice, adénopathies cervicales. Le flush et la diarrhée motrice sont exceptionnels. Des métastases à distance ou une augmentation inexplicquée de l'ACE sont également des circonstances de découverte du cancer. (Cohen R., 2008)

L'apparition précoce, l'existence d'un contexte familial, ou d'une autre atteinte syndromique de la NEM 2, sont d'emblée **évocateurs d'une forme familiale de CMT**. Le caractère multifocal, bilatéral, l'association à une hyperplasie des cellules C **sont aussi en faveur d'un CMT familial**. Enfin, le diagnostic de CMT familial peut être porté dans le cadre de dépistage familial chez un sujet génétiquement prédisposé (LiVolsi VA, 2017), ce qui a été le cas des observations respectives 1 et 2 de notre étude.

b. Paraclinique :

➤ La calcitonine (CT) :

La CT ou thyrocalcitonine (TCT) est un peptide de 32 acides aminés. Elle est synthétisée par les cellules C para folliculaires de la thyroïde. Elle régule le métabolisme phosphocalcique, ayant un effet antagoniste à celui de la parathormone

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT(Wion-Barbot N, 1997). Pour le CMT, il existe une bonne corrélation entre le taux de CT et la masse tumorale(Cohen R, 2000). La constatation d'une hyper-CT basale majeure (en règle > 100 pg/ml) associée à un nodule thyroïdien laisse peu de doute quant au diagnostic de CMT. Une élévation plus modérée de la CT basale (< 50 pg/ml) peut être liée à un CMT microscopique ou une hyperplasie des cellules (Gibelin H, 2005)(Karanikas G, 2004), ce qui concorde avec les résultats des observations 1 et 2 de notre étude.

Par ailleurs, il existe d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée, nous citons à titre d'exemple les tumeurs endocrines, des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes ou malignes autres que le CMT, ainsi que dans l'insuffisance rénale sévère notamment chez 25 % des patients dialysés.(Niccoli P. C.-D. B., 1996)

→ **Le test de stimulation par la pentagastrine (Pg) :**

C'est le test le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection IV lente de 0,5 µg/kg d'un analogue synthétique de la gastrine avec prélèvements sanguins avant l'injection et un, trois, cinq et dix minutes après le début de l'injection. Il permet de confirmer le diagnostic de pathologie des cellules C (CMT ou HCC), il est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques. Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml (Karges W, 2004). Cependant, d'authentiques CMT (microcarcinomes) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que les CMT peuvent s'accompagner d'une réponse à la Pg, (en règle < 100 pg/ml) témoignant d'une HCC réactionnelle (Karanikas G, 2004) (Kaserer K, 1998)

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

Tableau 4: Valeur du pic de CT après Pg

➤ **L'antigène carcinoembryonnaire (ACE)**

Il peut, mais de façon inconstante, être augmenté. C'est un marqueur moins fiable et moins spécifique que la CT.

c. Etude génétique

Le diagnostic de certitude de la forme familiale du CMT consiste en l'analyse moléculaire du proto-oncogène RET avec la mise en évidence d'une mutation germinale. **Cette analyse fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT et doit être réalisée à titre systématique.**

5. Traitement

a. Chirurgie curative :

Tous les patients diagnostiqués pour CMT devraient subir une thyroïdectomie totale avec une lymphadénectomie du compartiment central. Il a été montré que jusqu'à 45% des patients ont des dépôts métastatiques dans le compartiment central et l'excision de ces nœuds lymphatiques à la première procédure peut réduire considérablement le taux de récurrence.

Le taux de Ctn sérique basal préopératoire est également utile pour déterminer l'étendue des métastases ganglionnaires. Dans une étude de 300

patients atteints de CMT traités par thyroïdectomie totale, il y avait pratiquement aucun risque de métastases ganglionnaires lorsque le taux sérique de Ctn préopératoire était inférieur à 20 pg/ml. Un taux de calcitonine basal sérique de niveaux supérieurs à 20, 50, 200 et 500 pg / mL étaient associés respectivement à des métastases aux ganglions lymphatiques dans le compartiment ipsilatéral central et latéral du cou, compartiment controlatéral central et latéral du cou et le médiastin supérieur. La dissection bilatérale des compartiments du cou entraînent une guérison dans au moins la moitié des patients avec un taux de calcitonine pré opératoire basale de 1000 pg / mL ou moins, mais pas chez les patients avec des taux supérieurs à 10 000 pg / ml. Ainsi, bien qu'imparfait, la détermination des niveaux de Ctn sériques basaux fournit des informations utiles pour la gestion opératoire des patients avec CMT. Il convient de noter qu'une normalisation du CT post opératoire prédit un taux de survie de 97,7% à 10 ans. (Hadoux J, 2017)(LiVolsi VA, 2017)(Seguraa D., 2016)(Lkhoyaali S, 2014)(Polistena A., 2017)(Wells Samuel A. Jr., 2015)

b. Les thérapies ciblées :

Les métastases à distance ne sont pas rares en CMT et peuvent affecter les poumons, le foie, les os et rarement le cerveau et d'autres parties du corps. Cependant, malgré des métastases généralisées, **le CMT est une tumeur à croissance lente, ce qui conduit à des possibilités de thérapies ciblées.**

➤ Le vandétanib :

Dans les formes métastatiques de CMT, le vandétanib est un traitement efficace et globalement bien toléré qui a ouvert chez l'enfant des perspectives de survie à plus long terme qu'avant l'ère des inhibiteurs de RET. Un essai chez des enfants et adolescents a montré son efficacité et sa bonne tolérance. Il s'agit

d'un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine-kinase du récepteur de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR), du récepteur RET et du récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR). Les principaux effets indésirables sont digestifs (diarrhées), respiratoires (pneumopathie interstitielle), cardiovasculaires (hypertension artérielle, allongement du QTc), neurologiques (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, céphalées), et cutanées. Le vandétanib permet une disparition des signes cliniques de CMT, une diminution du taux de calcitonine et du nombre de métastases pulmonaires qui sont devenues cavitaires. Le vandétanib est bien toléré sur une période de cinq ans. Le développement actuel d'autres inhibiteurs de tyrosine-kinases, dont le cabozantinib, pour le traitement du CMT métastatique laisse entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques en cas de résistance au vandétanib.

➤ **Cabozantinib XL184 :**

Il s'agit d'un inhibiteur tyrosine kinase anti-VEGFR 1 et 2 anti CMET, RET, C-KIT, FLT3, et Tie 2. Les principaux effets indésirables sont la diarrhée, le syndrome main-pied, la perte de poids, le manque d'appétit, les nausées et la fatigue. En novembre 2012, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé le cabozantinib (Cometriq) pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde métastatique.

Principales thérapies dans le traitement du cancer de la thyroïde.

	Cible du traitement	Phase	Auteurs	Histologie	RP (%)	SSP (mois)
Motésanib	VEGFR 1, 2,3 - KIT; PDGFR	II	Sherman SI [11]	DTC	14	9
			Schlumberger MJ [12]	MTC	2	11
Cabozantinib (FDA et AMM)	VEGFR1,2 Met ; RET ; C-Kit ; FLT3, Tie2	III	Elisei R [21]	MTC	28	11,2
Sorafénib (FDA et AMM)	VEGFR1,2 CRAF, BRAF C-Kit FMS like tyrosine kinase ; PDGFR	III	Brose, M. S [29,33]	DTC	30	10,8
Axitinib	VEGFR1, 2,3	II	Cohen [15]	DTC, MTC, ATC	18	18,1
Sunitinib	VEGFR 1,3 RET ; PTC1 et 3 ; RET KIT	II	Cohen [43]	DTC, MTC	13	NR
			De Souza JA [49]	MTC	35	NR
			Carr LL [45]	PTC FTC/HCC MTC	28 43	12,8
Pazopanib	VEGFR ; PDGFR	II	Bible Kc [16]	DTC	32	NR
				MTC	7	
Lenvatinib	VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFRβ, RET, KIT	III	Schlumberger [17]	DTC	65	18,3
Vandétanib (FDA et AMM)	VEGFR2, 3 EGFR ; RET	III	Wells SA [28]	MTC	45	30,5

SSP : survie sans progression ; RP : réponse partielle ; NR : non reportée.

Tableau 5: Principales thérapies dans le traitement du cancer de la thyroïde (Lkhoyaali S, 2014)

6. Pronostic

Il est essentiellement lié à la présence de métastases ganglionnaires lors de la prise en charge initiale. La guérison biochimique (CT=0) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors qu'elle est seulement de 33 à 55% en cas de présence d'adénopathies. (Polistena A., 2017)

B. Carcinome différencié familial de la thyroïde

1. Généralité

Les formes familiales de cancers sont bien décrites pour les formes médullaires du cancer de la thyroïde, dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2. En revanche, le cancer différencié de la thyroïde est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales non médullaires ont également été décrites. En effet, les CNMT adoptent un caractère familial dans 10,5 % des cas. Leur définition controversée est retenue si au moins 3 membres d'une famille en sont atteints ou si au moins un apparenté de premier degré au cas index présente un CNMT ou bien associé à un syndrome héréditaire prédisposant, à titre d'exemple la polypose adénomateuse familiale ou le syndrome de Cowden. Dans le cas de carcinome différencié familial non syndromique, la découverte d'autres caractéristiques cliniques est moins fréquente. Cependant, il ya plusieurs caractéristiques rapportées dans les formes héréditaires du cancer de la thyroïde non médullaire, y compris un jeune âge à la présentation ainsi qu'une multifocalité et bilatéralité. De nombreux cas de carcinome non médullaire familial de la thyroïde rapportés dans la littérature ont également une association familiale avec d'autres maladies thyroïdiennes bénignes, y compris le goitre multinodulaire, des adénomes multiples, et la thyroïdite de Hashimoto. La plupart des auteurs conviennent que le cancer de la thyroïde survenant dans le cadre de carcinome non médullaire familial est plus agressif que le cancer non médullaire sporadique de la thyroïde. Le sexe masculin semble aussi être plus fréquemment affecté que dans le carcinome non médullaire sporadique de la thyroïde. Le type histologique majoritairement retrouvé étant le carcinome papillaire. (LiVolsi VA, 2017)(Hadjarab S., 2017)(Griffith CC, 2016)(Leboulleux S, 2012)(Vriens MR., 2009)(Grossman RF., 1995)

2. Génétique

Le plus souvent, les cancers non médullaires familiaux s'intègrent dans d'autres maladies familiales syndromiques. On cite à titre d'exemple :

- La maladie de Cowden
- Le syndrome de Gardner ou polypose colique familiale
- Le syndrome de Werner lié à une mutation du gène WRN

En l'absence de signes cliniques associés à ces maladies, aucun bilan génétique systématique n'est indiqué contrairement aux carcinomes médullaires de la thyroïde en particulier chez l'enfant.

Non-medullary thyroid lesions associated with familial tumor syndromes^{16,115–118}

Disorder	Chromosome location	Gene	Thyroid pathology
Familial adenomatous polyposis	5q21	APC	PTC-CMV
PTEN-hamartoma tumor syndrome	10q22-23	PTEN	PTC, FTC, AN, LT
Carney complex	17q24	PRKA-R1a	AN, FA, FTC, PTC
Werner syndrome	8p11-21	WRN	PTC, FTC, ATC
MEN1	11q13	MEN1	NG, FA
MEN2A	10q11.2	RET	Micro-PTC
McCune–Albright syndrome	20q13.1–13.2	GNAS1	NG, FTC, FA
Peutz–Jeghers syndrome	19p13.3	LKB1	NG, PTC

PTC — papillary thyroid carcinoma; CMV — cribriform morular variant; FTC — follicular thyroid carcinoma; AN — adenomatoid nodule; LT — lymphocytic thyroiditis; FA — follicular adenoma; ATC — anaplastic thyroid carcinoma; NG — nodular goiter.

Tableau 6 : les gènes et les types histologiques des cancers non médullaire de la thyroïde associés aux syndromes héréditaires(LiVolsi VA, 2017)

Le carcinome non médullaire familial de la thyroïde non syndromique est moins bien défini, mais il y a preuve convaincante que, au moins dans certaines familles, une mutation spécifique est transmise entraînant un risque accru de carcinome thyroïdien familial. La première description publiée de carcinome papillaire thyroïdien familial était en 1980 et a détaillé deux familles norvégiennes dans lesquelles deux femmes de différentes familles ont eu plusieurs enfants et des parents de premier degré avec un carcinome papillaire thyroïdien. Aucune autre caractéristique d'un syndrome n'était présente dans ces familles. Des preuves supplémentaires de carcinome familial non médullaire thyroïdien sont venues du Japon où 23 patients de 11 familles ont présenté des carcinomes thyroïdiens. Encore une fois, ces patients ne présentaient aucun facteur de risque traditionnel de carcinome thyroïdien ou de syndrome prédisposant connu. On estime qu'environ 5 à 10% des carcinomes différenciés familiaux de la thyroïde sont dus à une mutation génétique héréditaire. La plupart des familles étiquetées dans la littérature comme ayant un carcinome différencié familial thyroïdien (FNMTC) montre un modèle d'héritage autosomique dominant avec pénétrance variable.(LiVolsi VA, 2017)(Griffith CC, 2016)

Depuis les premiers rapports descriptifs des familles avec FNMTC. Des efforts considérables ont été fournis pour trouver l'altération génétique causative conduisant à un carcinome différencié héréditaire thyroïdien. Alors que de nombreux syndromes héréditaires de cancer ont présenté un seul gène ou un petit nombre de gènes associés au syndrome, la génétique du FNMTC est plus hétérogène, au point que certaines familles ont probablement des changements génétiques uniques, il est plus difficile de caractériser la FNMTC à grande

échelle. La possibilité d'hérédité polygénique peut également être responsable d'une partie du défi dans la définition de la génétique du FNMTC. De plus, des définitions variables pour FNMTC ont été utilisées dans la littérature avec des auteurs qui étudient les familles avec seulement deux ou plusieurs parents au premier degré avec NMTC. D'autres auteurs ont utilisé une définition plus stricte nécessitant au moins trois premiers degrés parents avec NMTC. Compte tenu de la prévalence assez élevée de NMTC, la probabilité qu'une famille avec seulement deux sujets atteints de premier degré par coïncidente plutôt que par hérédité a été estimé à 45%. D'autre part, La probabilité que trois membres de la famille soient affectés est estimée à moins de 0,1%. Toutes les définitions tentent d'exclure les cas de NMTC dus à des cancérogènes thyroïdiens connus tels que les rayonnements externes. Plusieurs locus de susceptibilité génétique différents ont été décrits et plusieurs gènes causatifs potentiels ont été identifiés dans FNMTC. Certaines de ces familles et mutations géniques semblent être associées à des caractéristiques histologiques subtiles. Les différents locus de susceptibilité rapportés dans la littérature sont : (LiVolsi VA, 2017)(Griffith CC, 2016)

- Tumourcelloxyphilia 1 (TCO1) - 19p13.2 :
- Familial papillarythyroidcarcinoma /papillaryrenalneoplasia (fPTC/PRN) - 1q21
- Non-MedullaryThyroidCarcinoma 1 (NMTC1) -2q21 :
- FTEN - 8p23.1-p22
- MultinodularGoiter 1 (MNG1) -14q32
- FOXE1 - 9q22.33

Genetics of non-syndromic FNMTC		
	Locus	Features
Known susceptibility loci		
TCO1	19p13.2	Tumour cell oxyphilia
IPTC/PRN	1q21	Also papillary renal neoplasia
NMTC1	2q21	Follicular variant PTC
FTEN	8p23.1–p22	
MNG1	14q32	Questionable linkage with thyroid cancer
FOXE1	9q22.33	
Other genetic associations with FNMTC		
<i>SRRM2</i> gene		Point mutation
<i>SRGAP</i> gene		Point mutation
<i>APC</i> gene		Point mutation
<i>BRAF</i> gene		Point mutation
<i>MSH6</i> gene		Point mutation
<i>MSH2</i> gene		Point mutation
<i>MEN1</i> gene		Point mutation
<i>BRCA1</i> gene		Point mutation
<i>BRCA2</i> gene		Point mutation
<i>GNAS</i> gene		Point mutation
8q24 non-coding region		Point mutation
Non-coding long range enhancer		Point mutation
Relative shortened telomere length in blood samples.		

Figure 57 : la génétique des formes non médullaire et non syndromique des cancers familiaux de la thyroïde (Griffith CC, 2016)

3. Traitement :

(Leboulleux S, 2012)

La chirurgie doit être, si possible, réalisée en un seul temps. Elle comporte une thyroïdectomie totale en raison du caractère souvent bilatéral et multifocal de ces cancers et un curage ganglionnaire du compartiment central du cou. En plus, en présence de métastases ganglionnaires cervicales diagnostiquées par une échographie préopératoire et/ou par d'éventuelles cytoponctions ganglionnaires, un curage jugulo-carotidien complet et conservateur est conseillé. En l'absence de ganglions pathologiques connus, une lymphadénectomie prophylactique emportant la partie sus- et sous-omo-hyoïdienne de la chaîne jugulocarotidienne est discutée (uni- ou bilatérale selon l'histologie de la thyroïde). La fréquence

élevée de l'envahissement ganglionnaire, l'existence possible de ganglions métastatiques ne fixant pas l'iode, la difficulté diagnostique notamment au niveau du compartiment central et les difficultés des réinterventions au niveau ganglionnaire sont des arguments en faveur d'une chirurgie réglée, adaptée au risque d'extension ganglionnaire de la maladie. Les adénectomies simples non réglées sont à proscrire. Certaines séries mentionnent une morbidité parfois importante au plan parathyroïdien et récurrentiel avec un taux de paralysie récurrentielle pouvant atteindre 32% et un taux d'hypoparathyroïdie définitive pouvant atteindre 40 %. L'envahissement profond d'autres structures telles que la trachée, le larynx ou l'œsophage est rare et doit être traité de manière conservatrice en s'efforçant de réaliser une exérèse complète. La supplémentation orale systématique par L-thyroxine après thyroïdectomie totale sera débutée en postopératoire immédiat ou après le traitement par iode 131 si celui-ci est indiqué.

Après la chirurgie, l'iode 131 est utilisé pour trois raisons :

- il permet la destruction des reliquats thyroïdiens normaux, ce qui accroît la sensibilité des examens de suivi (dosage de la thyroglobuline et éventuellement scintigraphie à l'iode 131) ;
- il peut détruire des reliquats tumoraux microscopiques, et diminuer ainsi le taux de rechute à long terme et ;
- il permet de pratiquer une scintigraphie de grande sensibilité pour détecter des foyers résiduels néoplasiques et les traiter.

Deux indications sont indiscutables :

- l'existence de métastases à distance.
- l'exérèse chirurgicale incomplète du tissu néoplasique cervical.

Par ailleurs, chez le jeune enfant, l'extension initiale souvent importante est un argument pour administrer ce traitement. L'iode 131 est administré après quatre à six semaines de sevrage de la L-thyroxine. L'activité administrée chez le jeune enfant est de 37 MBq/kg de poids corporel. Une scintigraphie corps entier est réalisée trois à cinq jours plus tard pour s'assurer de l'absence de maladie résiduelle (mise en évidence par la présence de fixations ectopique d'iode). En cas de métastases pulmonaires, plusieurs traitements par l'iode 131 peuvent être nécessaires. Le tissu néoplasique thyroïdien chez l'enfant fixe l'iode 131 de manière souvent importante permettant de délivrer une forte dose d'irradiation aux cellules tumorales. La rémission complète est obtenue dans plus de 80 % des cas et sans séquelles.

4. Pronostic

Le pronostic est globalement favorable même en cas d'extension initiale importante et même après rechute locale, avec une survie à 20 ans supérieure à 90 %. Une étude récente portant sur 215 enfants a rapporté une mortalité à 40 ans dans 2 %. La possibilité de récurrence tardive après le traitement initial impose une surveillance à vie. Les rares décès rapportés sont survenus à l'âge adulte. Ils ont concerné des patients qui avaient moins de dix ans lors du diagnostic de leur maladie et dont les métastases ne fixaient pas l'iode 131.

C. Principaux Syndromes héréditaires associés

La forme familiale des cancers thyroïdiens compte pour 5% de tous les cancers de la thyroïde chez la population pédiatrique. Dans la forme familiale, le cancer différencié de la thyroïde fait partie le plus souvent d'un syndrome héréditaire prédisposant. Ces derniers comprennent le syndrome PTEN, la polypose adénomateuse familiale, Carney complexe ou bien se présenter comme étant la seule manifestation chez au moins deux membres de la même famille.

1. Cowden syndrome/ PHTS :

a. Généralités

Ce syndrome était considéré initialement comme une simple génodermatose. La mise en place de critères cliniques de diagnostic stricts, puis la découverte du gène PTEN, ont considérablement modifié l'approche du SC. Ainsi depuis l'identification du gène PTEN, la prévalence rapportée du SC est passée de 1/1000000 à 1/200000, mais reste vraisemblablement sous-estimée du fait de la variabilité d'expression phénotypique et de non spécificité des signes cliniques, notamment dermatologiques, rendant le diagnostic difficile.

b. Aspect clinique

Il présente un polymorphisme clinique très important.

Il est caractérisé par des lésions hamartomateuses touchant l'ensemble des tissus.

Il associe des manifestations cutanéomuqueuses bénignes souvent au premier plan à des lésions tumorales thyroïdiennes, mammaires et urogénitales.(Sardinoux M., 2010)

➤ **Manifestations cutanéomuqueuses :**

Théoriquement, en cas de SC, des lésions hamartomateuses peuvent être présentes dans n'importe quel organe, mais elles se situent dans la majorité des cas au niveau cutané ou gastro-intestinal.



Figure 6 : papillomatose gingivale (Sardinoux M., 2010)



Figure 7 : trichilemmomes(Sardinoux M., 2010)

➤ **Manifestations thyroïdiennes**

Les tumeurs thyroïdiennes bénignes sont, après les manifestations cutanéomuqueuses, les plus fréquemment rapportées dans le SC. Elles constituent l'un des critères mineurs du SC. Ainsi, une atteinte thyroïdienne est retrouvée chez 75% des patients, notamment des adénomes thyroïdiens multifocaux ou des hamartomes menant souvent à la constitution d'un goitre multihétéronodulaire (GMHN) pouvant être très volumineux. (Eng, 2000).

L'analyse histologique révèle généralement des lésions dystrophiques peu spécifiques associées à une composante adénomateuse de type vésiculaire ainsi que des lésions à la limite de la malignité à type de carcinome vésiculaire encapsulé micro-invasif et de microcarcinome papillaire (Harach HR, 1999).

La découverte histologique d'un goitre polyadénomateux ou d'adénomes vésiculaires multiples, notamment chez un sujet jeune, doit faire évoquer une origine génétique. Par ailleurs, il existe une association avec la thyroïdite de Hashimoto, comme dans le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), mais sans retentissement fonctionnel rapporté, et sans mécanisme physiopathologique bien décrit. (Marsh DJ, 1998)

➤ **Manifestations mammaires**

Environ 50% des patientes atteintes d'un SC présentent une atteinte mammaire bénigne, souvent bilatérale. Des lésions dystrophiques évocatrices de mastose fibrokystique, des lésions hyperplasiques de type polyadénosique et des lésions plus individualisées à type de papillome intragalactophorique, d'adénofibrome, ou d'adénofibrome juvénile géant ont été aussi rapportées. (Gustafson S, 2007)

➤ **Manifestations génito-urinaires**

Des fibromes et des léiomyomes utérins, souvent multiples, sont présents chez près de la moitié des patientes atteintes par le SC. Des malformations génito-urinaires de type rein en fer à cheval ou utérus bicorne sont observées plus fréquemment que dans la population générale.

➤ **Manifestations neurologiques**

Si un retard mental a été rapporté dans le SC, il est rare et souvent modéré. L'atteinte neurologique pathognomonique du SC est la maladie de Lhermitte-Duclos (LDD)(Eng, 2000), lésion hamartomateuse de la fosse postérieure.

➤ **Syndrome dysmorphique**

Il n'existe pas de réel syndrome dysmorphique dans le SC mais une macrocéphalie (périmètre crânien (PC) > 2 DS) présente chez 40 % des patients, et qui constitue un des critères diagnostiques majeurs (Eng, 2000).

➤ **Risque néoplasique**

Les patients atteints de SC ont un risque augmenté de cancers mammaire, thyroïdien et plus particulièrement endométrial d'où la gravité de ce syndrome. Les atteintes néoplasiques mammaires, thyroïdiennes et endométriales constituent avec la macrocéphalie les critères diagnostiques majeurs du SC.

Le **cancer thyroïdien** peut être l'expression maligne la plus précoce, avec un risque multiplié par 9 de développer un cancer **avant l'âge de 18 ans**. L'âge le plus jeune ayant présenté un cancer thyroïdien, rapporté par la littérature était de **7 ans**.

Les lésions néoplasiques se développent sur un parenchyme thyroïdien dystrophique et sont volontiers multifocales. Sur le plan histologique, les carcinomes de type vésiculaires sont plus fréquents que les carcinomes papillaires (Harach HR, 1999). Une thyroïdectomie totale est préconisée même en cas d'adénome thyroïdien bénin devant le risque de transformation néoplasique après hémi thyroïdectomie. Certains auteurs la recommandent également en cas de goitre multihétéronodulaire devant la fréquence des lésions frontières à type de micro carcinome papillaire ou de carcinome vésiculaire à invasion minime.

critères pathognomoniques	critères majeurs
<ul style="list-style-type: none"> - Manifestations cutané-muqueuses : - Trichilemmomes faciaux, - Kératose acrale, - Papillomatose gingivale - Maladie de Lhermitte-Duclos 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein - Cancer thyroïdien (particulièrement vésiculaire) - Cancer de l'endomètre - Macrocéphalie (périmètre crânien > 2 DS)
critères mineurs	
<ul style="list-style-type: none"> - Autres atteintes thyroïdiennes (Goitre multihétéronodulaire, adénomes vésiculaires) - Maladie fibrokystique du sein - Polypes hamartomateux gastro-intestinaux - Lipomes sous-cutanés - Fibromes cutanés - Fibromes utérins (multiples le plus souvent) - Retard mental modéré (Q.I. ≤ 75) - Tumeurs génito-urinaires (carcinome rénal à cellules claires) 	

Tableau 8 : critères diagnostiques du syndrome de Cowden (Sardinoux M., 2010)

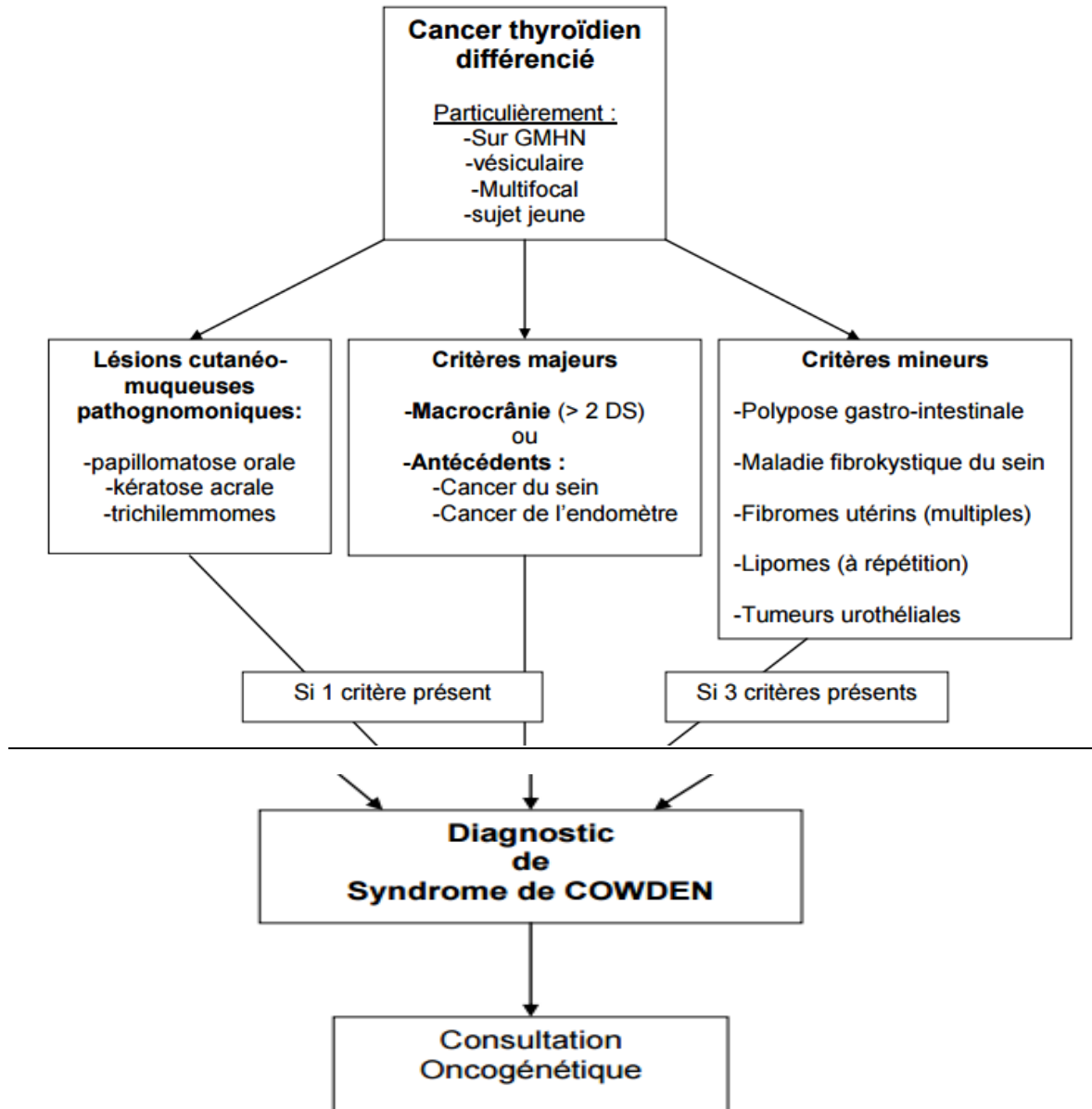


Schéma 5 : Arbre diagnostique : diagnostic clinique de syndrome de Cowden en cas de cancer thyroïdien. (Sardinoux M., 2010)

c. Aspect génétique

La PHTS est causée par des mutations dans le gène PTEN (phosphatase and tensin homolog, deleted on chromosome ten) localisé en 10q22-23. Il est de transmission autosomique dominante

L'identification en 1996, par analyse de liaison, du locus du SC dans la région 10q23, a rapidement été suivie par le séquençage du gène PTEN, dont les mutations germinales sont retrouvées chez 80% des patients atteints de SC. (Marsh DJ, 1998) (Uppal S, 2007)

Le gène PTEN est un gène suppresseur de tumeurs, codant pour une phosphatase lipidique de 403 acides aminés, PTEN. La protéine PTEN agit en déphosphorylant des lipoprotéines membranaires et notamment le phosphatidylinositol (3, 4, 5) triphosphate (PIP3). PIP3 est le produit de la phosphorylation du phosphatidylinositol (3, 4) bi-phosphate (PIP2), par une protéine kinase, la phospho-inositide 3-kinase (PI3K), en réponse à l'activation de récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinase. Il existe un élégant mécanisme «on-off», où l'état d'activation correspond à la phosphorylation de PIP2 par PI3K et l'inactivation à la déphosphorylation de PIP3 par PTEN. La voie de signalisation de PI3K commence par la liaison de facteurs de croissance ou de signaux de survie, sur les récepteurs tyrosine kinase (RTK) au niveau de la membrane cellulaire. Une fois activés, les RTK recrutent et activent PI3K à la membrane, entraînant la phosphorylation de PIP2 en PIP3. PIP3 active à son tour la protéine kinase B de la famille Akt et la phosphoinositide kinase 1 (PDK1). Une fois activée, Akt est capable de phosphoryler de nombreuses cibles en aval, comme mTOR, qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire, L'apoptose, l'homéostasie glucidique et la réponse aux nutriments. (Sansal I, 2004). PTEN

module donc l'activité des substrats d'Akt en déphosphorylant PIP3. De manière concordante, l'inactivation de PTEN, notamment dans les modèles murins, résulte en une activation constitutionnelle de la voie PI3K/Akt, (Vazquez F, 2000) et les caractéristiques observées dans les modèles murins PTEN +/- sont proches de celles retrouvées chez l'homme, avec des tumeurs hépatiques, prostatiques, endométriales, thyroïdiennes et gastro-intestinales (Podsypanina K, 1999). D'autre part, la perte de fonction de PTEN, par mutation somatique, est une des altérations génétiques retrouvées dans de nombreux cancers humains (25 à 50%). Le risque néoplasique augmenté en cas de SC proviendrait donc de l'activation de la voie PI3K/Akt secondaire à la perte de PTEN (Uppal S, 2007). Par contre, l'hétérogénéité phénotypique observée pourrait dépendre d'autres anomalies associées, somatiques ou germinales au niveau d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. (Sansal I, 2004)

d. Traitement

(LoPiccolo J, 2008) (Lopiccolo J, 2007) (Sardinoux M., 2010)

Si le clinicien rencontre les critères de diagnostic pour porter de SC, il doit orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique. Lors de cette consultation, le patient est informé des manifestations cliniques, du mode de transmission du gène responsable, PTEN, du risque tumoral liés à ses mutations constitutionnelles, et des modalités de surveillance et de dépistage pour le patient et ses apparentés.

La surveillance et le suivi sont nécessairement multidisciplinaires et dépendent de la mise en évidence de la mutation du gène PTEN. Si une telle mutation est retrouvée, le NCCN recommande un suivi régulier ciblé sur le risque néoplasique en fonction de l'âge et du sexe.

- Thyroïde annuel (dès 12 ans) ;
- Sein annuel dès 30 ans, coloscopie tous les 5 ans dès 30 ans.
- Examen dermatologique, échographie rénale et pelvienne annuelle dès 30 ans.

Cowden syndrome management with starting age and frequency.

Femmes	Fréquence	Hommes et femmes	Fréquence
Autopalpation mammaire	Mensuelle Dès 18 ans	Examen clinique (sein et thyroïde)	} Annuelle Dès 18 ans
Examen sénologique	Biannuelle Dès 25 ans	Cytologie urinaire Échographie rénale et voies urinaires	
Mammographie et IRM mammaire	Annuelle Dès 30-35 ans	Échographie thyroïdienne	
Échographie de l'endomètre	Annuelle Postménopause	Éducation aux signes et symptômes néoplasiques	
Biopsie endométriale	Annuelle De 35 ans à ménopause	Examen dermatologique	

D'après NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian*; 2009; www.nccn.org.

Tableau 9 : différents examens de suivi avec l'âge du début et la fréquence chez les sujets atteints du syndrome de Cowden (Sardinoux M., 2010)

Il n'existe actuellement pas de thérapeutiques spécifiques validées dans le SC et les syndromes hamartomateux liés à PTEN. La surveillance clinique et le traitement des manifestations néoplasiques au cas par cas restent donc la règle. Cependant, de par les mécanismes physiopathologiques impliqués (activation de la voie PI3K/Akt/mTOR), les traitements ciblés inhibant cette voie paraissent assez efficaces. Si des traitements inhibants PDK1 et Akt sont encore à l'étude, les inhibiteurs de mTOR semblent plus prometteurs et sont déjà utilisés en pratique clinique oncologique

2. Néoplasie endocrinienne multiple

a. Généralités : (Trésallet C., 2016)

NEM 2B :(syndrome de Sipple), la néoplasie endocrinienne de type 2B (NEM2B) associe un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), un phéochromocytome, un aspect marfanoïde, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse

NEM2A : (syndrome de Sipple) forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe un CMT, un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyper pigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce.

Pour les NEM2A donnant un CMT isolé : ce phénotype qui représente 15% des NEM 2A se caractérise par la présence exclusive du CMT.

Phénotype (%)	Manifestations cliniques	Pourcentage
NEM2A (60)	Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) Phéochromocytome Hyperparathyroïdie Notalgia	100 8-60 5-20 20
NEM2B (5)	CMT Phéochromocytome Morphotype marfanoïde Ganglioneuromatose cutanée, sous-muqueuse et digestive	100 50
FCMT (35)	CMT	100

Tableau 10 : phénotype des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (Niccoli-Sire P., 2007)

b. Manifestations cliniques

- **Atteinte cutanéomuqueuse : (Jonathan S. Leventhal M.D., 2016)(Trésallet C., 2016)**

Selon (Castinetti F., 2017), la ganglioneuromatose apparait chez deux tiers des sujets suivis pour NEM 2B. Elle donne l'aspect de petites élevures rosées ou blanchâtres, notifiées avant l'âge de 10 ans, parfois présente dans la période néonatale. Ces lésions touchent essentiellement la muqueuse buccale et les bords latéraux de la langue, les paupières et ainsi que la muqueuse digestive. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes.

Ce neurofibrome différent de celui de la maladie de Recklinghausen par la moindre prolifération du tissu conjonctif.



Figure 8 : Ganglioneuromatose inguinale
(Jonathan S. Leventhal M.D., 2016)

On note une notalgia ou lichen amyloïde présents chez 10% des familles porteuse du NEM 2A. Elle correspond à une zone hyper pigmentée et prurigineuse, qui peut être observée au niveau de la partie haute du dos de façon précoce.



Figure 9 : Notalgia sur la partie haute du dos dans le cadre d'une NEM type 2A
(Conte-Devolx B., 1999)

➤ **Morphologie générale (Trésallet C., 2016) (Castinetti F., 2017)**

Chez porteurs de NEM2B, le visage est allongé avec un élargissement de la base du nez, les pommettes sont saillantes, les sourcils proéminents. Il existe un certain degré de prognathisme, donnant un aspect acromégaloïde. L'aspect général est longiligne, avec un tronc étroit, en pectus excavatus ainsi que des membres grêles et relativement longs peuvent être présents. Selon (Castinetti F., 2017), l'aspect marfanoïde se présente chez deux tiers des patients suivis pour NEM 2B. Le diagnostic différentiel avec le syndrome de Marfan est relativement aisé : on ne retrouve pas d'ectopie du cristallin, pas de malformation cardiovasculaire, et les pieds sont le plus souvent creux, ainsi que l'histologie ne montre pas d'anomalie du tissu élastique.

➤ **La maladie de Hirshprung :**

Des mutations germinales de RET sont aussi responsables d'environ 50 % des formes familiales de maladie de Hirschsprung caractérisée par une absence de ganglions entériques (qui proviennent de la crête neurale) de l'intestin terminal. La maladie de Hirschsprung s'observe dans 7% des NEM 2 sur les codons 618 ou 620 de l'exon 10 entraînant à la fois une dimérisation covalente activatrice et une diminution de la quantité de protéine RET mature, ce qui pourrait expliquer ces deux entités pathologiques apparemment contradictoires

➤ **Anomalie ophtalmologique (Levecq, 2011)(Castinetti F., 2017)**

Chez les porteurs de NEM 2B, L'examen à la lampe à fente révèle précocement une hypertrophie des nerfs cornéens, qui forment un réseau de rameaux blanchâtres très épais.

Evoquer une NEM 2B devant la présence caractéristique de nerfs cornéens élargis et de neuromes conjonctivaux permet un diagnostic précoce, et ainsi la réalisation d'une thyroïdectomie avant le stade métastatique du carcinome médullaire.

La moitié des patients porteurs de NEM 2B ont rapporté une symptomatologie visuelle.

➤ **Phéochromocytome (Trésallet C., 2016)(Castinetti F., 2017)(Beltran S., 2007)(Jonathan S. Leventhal M.D., 2016)**

Le phéochromocytome des NEM2 est asymptomatique dans environ deux tiers des cas. Le phéochromocytome est révélateur de la NEM 2 dans 10 à 26 % des cas, l'âge médian de survenue est de 36 ans, rarement avant 20 ans, le plus jeune cas rapporté était âgé de 12 ans, de localisation presque exclusivement médullosurrénalienne, très rarement malins mais souvent bilatéraux (66 % des cas).

Le traitement est chirurgicale et consiste en une exérèse du phéochromocytome après préparation médicale par des alpha-bloquants et bêtabloquants et une réhydratation. La chirurgie est très délicate du fait de présence de risque de poussées hypertensives avec plus ou moins une HTA maligne. La surveillance se fait par le dosage des métanéphrines urinaires à S1 puis tous les ans à vie.

➤ **Hyperparathyroïdie (Conte-Devolx B., 1999)(Berend S., 2013)**

Elle n'est pas différente des HPT primitives par adénome parathyroïdien sporadique. Plusieurs études ont trouvé une incidence à peu de 20% de HPT chez les porteurs de NEM2A.

Contrairement à la NEM2A, l'hyperparathyroïdie primaire n'a jamais été décrite chez les patients porteurs de NEM 2B. Par contre selon l'étude (Berend S., 2013), il a été rapporté, lors de l'observation d'une patiente porteuse de la mutation germinale p.Met918Thre du gène RET présentant une NEM2B, une hyperparathyroïdie primaire.

➤ **Cancer médullaire de la thyroïde (Trésallet C., 2016)(Fedala N S, 2014)**

Chez les porteurs de NEM 2B, le CMT est particulièrement précoce et agressif, dès les premiers mois de la vie, constant avant 2 ans et potentiellement métastatique après cet âge.

Chez les porteurs de NEM 2A, le CMT est constant avant l'âge de 10 ans, voire 2 ans selon le phénotype. Avec un âge moyen de découverte de 31,5 ans ± 12,62. Il est isolé dans 13,63 %. Un goitre nodulaire est retrouvé dans 3/4 des cas. Le flush syndrome est vu dans 1 seul cas. Des signes compressifs et des localisations métastatiques ganglionnaires sont retrouvés dans 9,09 % et 18,18 %. Le taux de TCT est élevé dans 75 % : moyenne 968,1 pg/ml. La cytoponction est contributive dans 31,81 % et l'échographie évocatrice dans 68,18 %. L'atteinte est multifocale et bilatérale dans 2/3 des cas. Une mutation du gène RET est retrouvée dans 90% avec une corrélation phénotype génotype.

c. Anomalie génétique

(Wells Samuel A. Jr., 2015)(Samuel M. Hyde, 2017)(Lebeault M., 2015)(Accardo G., 2017)

La très bonne corrélation phénotype-génotype dans les NEM2 est en fait un modèle unique en oncogénétique, d'autant plus que de réelles implications pratiques, en termes de prise en charge et de traitement en découlent.

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 proto-oncogène, et il représente à ce titre un véritable modèle de tumorigénèse. Le gène RET (60 Kilobases, 21 exons) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Son activation est médiée par sa liaison dans le domaine extra membranaire avec le co-récepteur (GDNFR α) lui-même activé par le ligand GDNF (Glial-Derived-Nerve Growth Factor), protéine impliquée dans la différenciation et la migration des cellules du neuroectoderme. Le complexe RET-GDNFR α -GDNF entraîne la dimérisation et l'activation du domaine tyrosine kinase et des voies de transduction du signal en aval. Les mutations de RET associées aux NEM2 entraînent une autoactivation constitutive du domaine tyrosine kinase et une activité transformante oncogénique démontrée in vitro sur des lignées cellulaires et in vivo dans des modèles de souris transgéniques où les lésions observées (hyperplasie des cellules C, CMT), sont superposables à celles rencontrées chez l'homme.

Une mutation germinale de RET est en effet retrouvée dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A, et dans 95 % des FMTC. Le phénotype NEM2B est associé dans plus de 98 % des cas à une mutation de RET dans la région du gène codant pour le domaine intracellulaire tyrosine kinase du récepteur, sur le codon 918, dans l'exon 16 . Une minorité (5 %) des mutations du NEM2B affectent le codon 883 dans l'exon 15 ou le codon 922 dans l'exon 16. Des

doubles 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. La seconde double mutation se caractérise par l'absence de morphotype Marfanoïde.

Concernant le phénotype NEM2A, les mutations siègent majoritairement dans l'exon 11 au codon 634, les mutations dans l'exon 10 aux codons 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 restreints. Ces mutations sont ponctuelles pour le codon 624 de l'exon 10 et les codons 630, 631, 640 de l'exon 11 et on relève aussi des duplications de 9 et 12 paires de bases aux codons 634- 636 de l'exon 11. Les phénotypes cliniques n'étant pas différents des formes classiques. Des mutations de RET identifiées dans la portion du gène codant pour le domaine intracellulaire tyrosine kinase sur les codons 790, 791 de l'exon 13 et 804 de l'exon 14 peuvent être également associées à un phénotype NEM2A. 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. Et dans une autre famille, une mutation dans l'exon 8 faisant rattacher ces génotypes jusqu'alors classiquement associés au phénotype FMTC à celui d'une NEM2A.

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 extra-membranaire en position 609-611-618-620 en un autre acide aminé. Les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38 % des cas). Le phénotype observé est très similaire à celui rencontré dans les NEM2A qui partagent le même spectre de mutations. Actuellement, en France, 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 48 ans et 41 ans pour les FMTC avec mutation dans l'exon 10 et 54 ans pour ceux ayant une mutation dans l'exon 14. Le diagnostic est fait devant un goitre multinodulaire avec élévation de la CT basale. La pathologie des cellules C est d'apparition en règle plus tardive (30-50 ans) avec des stades anatomocliniques de la maladie peu avancés, bien que le potentiel invasif et métastatique de ces CMT existe. Cette apparition différée explique d'ailleurs que ces CMT soient souvent diagnostiqués à l'occasion d'un dosage systématique de CT dans le cadre d'une pathologie nodulaire thyroïdienne.

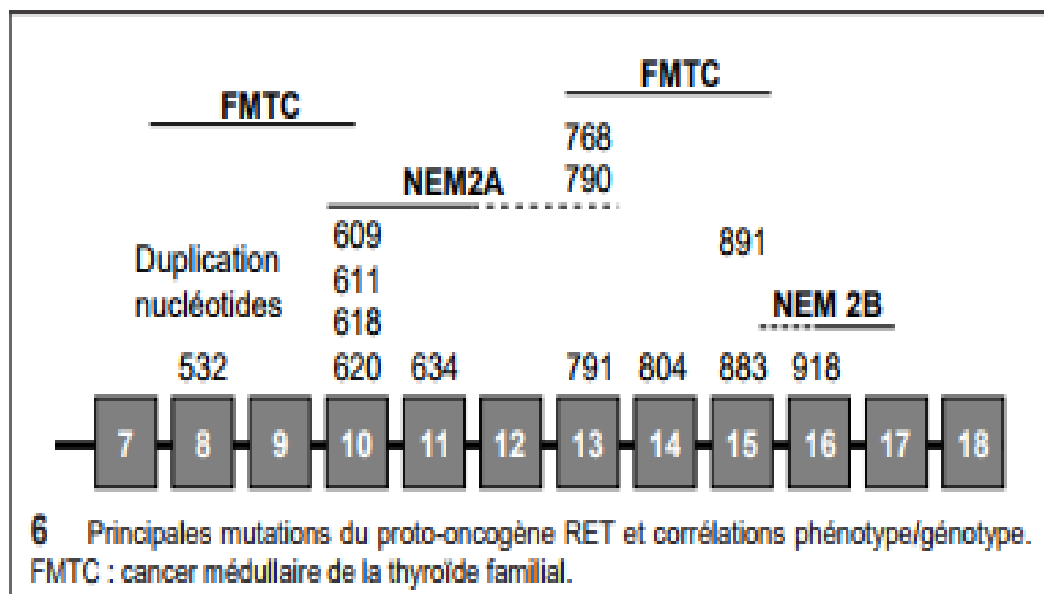


Figure 10 : principales mutations du RET et corrélations phénotype-génotype
 (Conte-Devolx B., 1999)

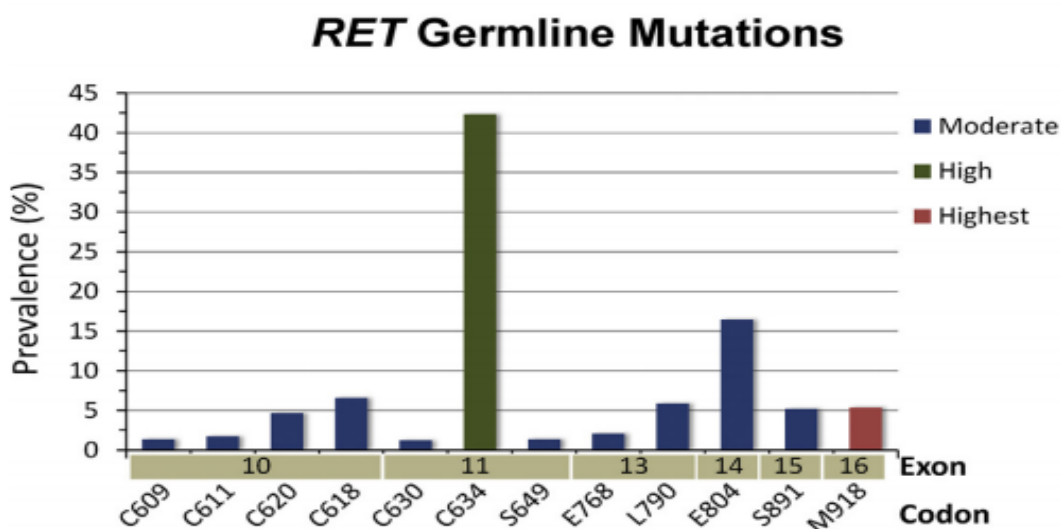


Schéma 6 : la prévalence des différentes mutations de NEM 2 (Samuel M. Hyde, 2017)

RET mutation ^a	Exon	MTC risk level ^b	Incidence of PHEO ^c	Incidence of HPTH ^c	CLA ^d	HD ^d
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	N	Y
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Y	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	Y	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

^aThe references for each of the *RET* mutations can be found in the Supplementary Information, where all reported *RET* mutations in MTC are listed.

^bRisk of aggressive MTC: MOD, moderate; H, high; HST, highest.

^cIncidence of PHEO and HPTH: + = ~10%; ++ = ~20%-30%; +++ = ~50%.

^dY, positive occurrence; N, negative occurrence.

Tableau 11 : relation entre la mutation RET et l'agressivité du CMT dans le NEM et l'incidence de l'hyperparathyroïdie, phéochromocytome, la maladie de Hirschprung ainsi que le lichen cutané amyloïde CLA (Wells Samuel A. Jr., 2015)

d. Traitement (Trésallet C., 2016)(Wells Samuel A. Jr., 2015)

Pour les sujets dépistés porteurs de la mutation, la question débattue est celle d'une thyroïdectomie prophylactique pratiquée avant même toute anomalie de la CT, dès l'âge de 4 ans ou moins pour les NEM2A et en postnatal pour les NEM2B, afin d'éviter la répétition des tests à la pentagastrine et surtout d'intervenir avant le stade de micro carcinome.

Une telle chirurgie prophylactique, qui n'a encore été pratiquée que dans quelques cas, pourrait dispenser un curage ganglionnaire du compartiment central incriminé comme cause principale de morbidité opératoire (hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle).

Chez le sujet génétiquement à risque, cette prise en charge est reliée aux critères génétiques prédictifs de l'ATA, qui permet de prédire l'agressivité du CMT, et d'établir des recommandations chirurgicales liées aux mutations du RET

Une première classification avait été proposée en 2009 et a été révisée en 2015, elle comporte 3 niveaux croissant : Risque modéré, élevé et très élevé. Cette stratification complétée par le taux de calcitonine a permis d'évaluer plus précisément les indications de la chirurgie prophylactique.

Risque MTC "agressive"	RET mutation	Chirurgie prophylactique
Très élevé	M918T	Thyroïdectomie totale dès la première année de vie Le risque de métastases augmente après 5 ans
Élevé	A883F - C634 F/G/R/S/W/Y	Thyroïdectomie totale avant ou à l'âge de 5 ans, basé sur le taux de calcitonine sérique
Modéré	G533C - C609/G/R/S/Y- C611F/G/S/Y/W- C618F/R/S C620 F/R/S- C630 R/Y- D631Y- K666E- E768D- L790F- V804L/M-S891A-R912P	Thyroïdectomie totale faite quand le taux de calcitonine dépassera sa valeur normale, peut être fait si impossibilité du suivi du patient

Tableau 12 : conduite à tenir du cancer médullaire de la thyroïde selon la mutation et son risque, selon ATA 2015 (Wells Samuel A. Jr., 2015)

Pour le NEM 2B, à risque très élevé, le CMT est une maladie grave et précoce dès les premières années de la vie avec des métastases ganglionnaires décrites dès l'âge de 3 ans. L'indication de la thyroïdectomie totale est systématique sans attendre l'élévation du CT plasmatique et ce avant 1 an. La prise en charge des aires ganglionnaires est bien codifiée. L'évidement prophylactique du compartiment central n'est pas systématique avant l'âge de 1 an, sauf si l'examen clinique ou l'échographie mettent en évidence des adénopathies ou une tumeur de plus que 5 mm. Le dosage de la CT est prépondérant dans cette décision.

Chez les sujets porteurs de mutations à risque élevé de CMT agressif, le MTC se développe souvent pendant les premières années de vie ; par conséquent, l'examen physique et échographique cervicale annuel, ainsi que la mesure des taux sériques de Ctn devrait commencer dès l'âge de 3 ans. Une thyroïdectomie totale dès l'âge de 5 ans ou bien avant est préconisée, le timing et l'étendue de la chirurgie est guidée par les taux sériques de Ctn.

Chez sujets porteurs de mutations à risque modéré de CMT agressif, une thyroïdectomie totale dans l'enfance ou jeune adulte est préconisée, le calendrier dépend principalement de niveaux de taux de Ctn sérique.

Certains parents peuvent souhaiter procéder à une thyroïdectomie pendant l'enfance plutôt que d'opter pour une évaluation à long terme, qui pourrait durer des décennies.

On peut conclure que les formes familiales peuvent être prises en charge au stade pré symptomatique et peuvent être guéries par la thyroïdectomie prophylactique. En outre, la prise en charge précoce de ces cancers familiaux pourrait diminuer le taux de morbidité liée à une première procédure chirurgicale étendue.

Le traitement de l'HPT repose sur la résection sélective des parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques. Les parathyroïdes, laissées en place pour éviter l'hypoparathyroïdie, doivent être repérées car elles peuvent être à l'origine de récurrences de l'HPT.

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrénalectomie, en sachant que l'atteinte des deux surrénales est bilatérale (d'emblée ou dans l'évolution) dans 66,7 % des NEM2A et 79 % des NEM2B. Il y a indication

opératoire dès que la preuve de l'existence de phéochromocytomes est confirmée par la biologie. Les conditions actuelles de localisation des phéochromocytomes (TDM, IRM, MIBG) sont suffisamment performantes pour que la surrénalectomie par voie cœlioscopique soit proposée. La surrénalectomie sera bilatérale si l'imagerie démontre que l'atteinte est bilatérale. En cas de phéochromocytome unilatéral, le choix entre surrénalectomie unilatérale ou bilatérale est d'emblée conditionné par l'analyse du risque individuel qui consiste en une insuffisance surrénale par non observance du traitement substitutif par hydrocortisone et en difficultés de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome controlatéral.

d. Surveillance

Un dépistage biologique annuel doit être instauré chez tous les sujets porteurs de la mutation ou atteints de la maladie. Il doit comprendre le dosage plasmatique de la CT et le test à la pentagastrine si la CT basale est normale ainsi que le dosage des dérivés méthoxylés des catécholamines urinaires, de la calcémie et de la parathormonémie.

En postopératoire, le dosage de CT permet de confirmer si l'acte chirurgical a été complet ou non. La guérison après à long terme ne peut être affirmée que par la répétition annuelle des dosages de CT basale et des tests à la pentagastrine tous les 5 ans si la CT en base est normale.

Une surveillance annuelle doit comporter les dosages de calcémie-parathormonémie et les dérivés méthoxylés des catécholamines urinaires pour dépister les récurrences éventuelles de l'HPT et l'apparition du phéochromocytome controlatéral.

3. Polypose adénomateuse familiale.

Les polypes du colon surviennent vers 18 ans et le développement du cancer du côlon se fait vers l'âge de 30 ans. Un risque augmenté de développement de l'hépatoblastome, Corticosurréalome ainsi que le cancer thyroïdien est observé dans 1-2%.

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est associée au cancer papillaire de la thyroïde. Cette association est importante à connaître, et le dépistage systématique de ce cancer chez les patients présentant une PAF a été proposé lors d'une étude de patientes présentant une PAF associée à un cancer papillaire de la thyroïde.

La prévalence des nodules thyroïdiens est élevée jusqu'à 79 % dans PAF. Le carcinome papillaire de la thyroïde survient chez 1 à 2 % des patients alors que sa prévalence est de 0,2 % dans la population générale. L'âge moyen est de 35 à 50 ans avec un risque important chez la femme. Les sujets atteints de cancer papillaire thyroïdien présentent souvent une autre manifestation extradiagnostique de la maladie, une tumeur desmoïde en particulier. Sur le plan anatomopathologique, les carcinomes papillaires de la thyroïde associés à la PAF présentent un aspect particulier. Ce sont des cancers souvent multifocaux à cellules fusiformes avec rainurage nucléaire et inclusions intracellulaires dans une conformation trabéculaire ou cribriforme. Il n'existe pas de consensus pour le dépistage des localisations extra-intestinales de la PAF malgré l'existence d'une fréquence comprise entre 2,1 et 12 % dans deux études rétrospectives sur le cancer thyroïdien. Une autre étude réalisée chez 192 patients confirme l'intérêt d'un dépistage systématique par échographie et ponction à l'aiguille fine. Cette étude a abouti au diagnostic de cancer chez cinq d'entre eux (2,6 %)

dont quatre femmes d'âge moyen 44 ans. Ces patients ne présentaient pas de signes cliniques alors que la taille moyenne du cancer était de 13 mm. Ce cancer était multifocal associé à une tumeur desmoïde chez quatre patients. Dans cette étude, l'incidence du cancer thyroïdien est la même que celle de l'adénocarcinome du duodénum dont le dépistage est lui-même consensuel au cours de la PAF. Par conséquent, certains auteurs proposent le dépistage du cancer thyroïdien par échographie à partir de 16 ans chez tous les patients présentant une PAF. La fréquence élevée du cancer thyroïdien papillaire chez les patients présentant une PAF rend souhaitable son dépistage par la réalisation régulière d'une échographie cervicale.

4. Complexe de Carney

La majorité des cas est due à une mutation de la sous unité régulatrice de la protéine kinase A. il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Le tableau clinique est classiquement dominé par l'association d'un syndrome de cushing par hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales, d'une lentiginose et d'un myxome de l'oreillette droite. Cependant de multiples atteintes de glandes endocrines avec acromégalie, les tumeurs testiculaires et l'atteinte thyroïdienne ont été décrites. On estime à 3% le risque de cancer thyroïdien qui est dans la plupart du temps de type papillaire, multifocal et que la fréquence des nodules et kystes thyroïdiens atteints 70%. En l'absence de thyroïdectomie prophylactique, une surveillance échographique régulière est recommandée.

D Consultations d'oncogenetiques : quelles indications en oncopediatrie ?

(Gauthier-Villars M, 2011)(Gourdon S., 2016)

1. Les antécédents familiaux de cancers

Les agrégations familiales de cancers sont un élément majeur d'orientation. L'histoire familiale est surtout présente chez des sujets qui présentent une prédisposition à des cancers obéissant à un mode de transmission simple, monogénique, dominant et à forte pénétrance. La probabilité pour qu'une même tumeur, surtout s'il s'agit d'une tumeur rare, survienne chez des apparentés de façon fortuite est faible, et une prédisposition génétique sera d'emblée évoquée. La situation est plus difficile à appréhender lorsqu'il existe chez des individus apparentés plusieurs cas de tumeurs de sites différents. Ce sont les études épidémiologiques qui ont alors pu mettre en évidence la réalité de certaines associations tumorales. Le syndrome de Li-Fraumeni, prédisposition génétique au cancer touchant l'enfant et l'adulte jeune est ainsi évoqué devant une histoire familiale de certains cancers. Les critères diagnostiques initialement définis par Li et Fraumeni correspondent à la présence dans une même famille d'au moins trois patients atteints de cancers : un patient atteint de sarcome avant l'âge de 45 ans, un de ses apparentés au premier degré est également atteint avant l'âge de 45 ans et un autre apparenté de premier ou second degré atteint avant l'âge de 45 ans ou atteint d'un sarcome quel que soit l'âge au diagnostic. Le spectre étroit des tumeurs du syndrome de Li-Fraumeni correspond à des tumeurs de sites très variables. Il associe des sarcomes, des tumeurs cérébrales (glioblastomes, médulloblastomes, épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes), des corticosurrénales et des cancers du sein chez des très jeunes femmes. Chez 70

% des familles répondant à la définition du syndrome de Li-Fraumeni des mutations constitutionnelles du gène TP53 ont été identifiées. Le risque tumoral dans ce contexte apparaît dès la petite enfance. On retient un risque cumulé à 15 ans de 19 % pour les garçons et de 12 % pour les filles. Enfin, le risque pour un même individu de développer plusieurs tumeurs primitives est sans doute supérieur à 50 %. Il est d'autant plus important quand la première tumeur est apparue tôt dans l'enfance. Aujourd'hui, les indications d'une étude du gène TP53 restent restreintes du fait des possibilités limitées de la prise en charge des patients et de leurs apparentés. En effet, le large spectre tumoral lié aux altérations de TP53 et la rapidité de l'évolution de certaines tumeurs limitent les recommandations de surveillance. Les trois indications d'étude du gène TP53 retenues par le Groupe français de réflexion pour le syndrome de Li-Fraumeni en 2001 et reconnues comme les critères de Chompret sont :

(1) le patient est atteint d'une tumeur appartenant au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni, développée avant l'âge de 36 ans ayant au moins un apparenté du premier ou du second degré qui est atteint d'une tumeur appartenant au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni (en dehors du cancer du sein si le cas index est lui-même atteint d'un cancer du sein).

(2) le patient est atteint de plusieurs cancers primitifs multiples dont deux appartiennent au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni à l'exclusion des cancers du sein multiples. La première de ces tumeurs étant survenue avant l'âge de 36 ans ;

(3) un enfant atteint d'un Corticosurréalome.

2. Âge précoce de survenue

L'apparition précoce par rapport à l'âge moyen de survenue d'un type de tumeur donné évoque une prédisposition héréditaire. On peut citer l'exemple du médulloblastome dont l'âge médian de survenue est de six ans. Le médulloblastome appartient au spectre de plusieurs prédispositions génétiques. Il existe notamment le syndrome de Gorlin, de transmission autosomique dominante associant des anomalies du développement et un risque de médulloblastome de 3,6 % dans l'enfance. Dans plus de 50 % des cas, il existe une altération constitutionnelle mono allélique du gène suppresseur de tumeur PTCH1. Le gène PTCH1 code pour un récepteur membranaire de la voie Sonichedgehog (SHH). L'exploration des gènes de cette voie peut intervenir également dans l'oncogenèse du médulloblastome et mettre ainsi en évidence des altérations constitutionnelles mono alléliques du gène SUFU chez des patients atteints d'un médulloblastome isolé sans syndrome malformatif. Il existe plusieurs types histologiques de médulloblastome que sont le classique, le desmoplasique et l'anaplasique à grandes cellules. Les médulloblastomes survenant dans le cadre d'altérations génétiques sur la voie SHH sont de type desmoplasique, montrant des nodules cellulaires séparés par des zones riches en fibres de réticuline. On rattache à ce type desmoplasique les formes à nodularité extensive. Evans et al ont mis en évidence la présence du syndrome de Gorlin chez 2% des patients. Mais, cette fréquence était de 5 % parmi les enfants atteints avant l'âge de trois ans. Il apparaît ainsi que le diagnostic précoce de médulloblastome doit poser la question d'une prédisposition génétique. Un diagnostic avant trois ans avec une histologie de type desmoplasique ou à nodularité extensive mènera à une exploration de la voie SHH.

3. Multifocalité des tumeurs primitives chez un même individu

L'atteinte multifocale d'un organe et, notamment, l'atteinte bilatérale des organes pairs ou encore l'existence de tumeurs multiples de sites différents sont évocateurs d'une prédisposition génétique. En reprenant l'exemple du rétinoblastome. On s'aperçoit que l'apparition de cette tumeur était secondaire à l'altération des deux allèles du gène RB1. En revanche, la probabilité pour que les deux mutations somatiques surviennent dans une même cellule de la rétine étant faible. L'apparition d'un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal impose l'existence d'une mutation constitutionnelle chez le patient. La multifocalité des tumeurs est un argument important surtout pour les prédispositions génétiques liées à des néomutations et pour lesquelles l'histoire familiale pourra manquer. On rappelle que 75 % des enfants présentant une prédisposition au rétinoblastome le sont du fait d'une néomutation survenue dans les gamètes de l'un des deux parents ou très tôt après la fécondation (néomutation post-zygotique).

4. Phénotype associé

Certaines pathologies ou maladies sont associées à un risque tumoral pouvant apparaître dès l'enfance. Ces pathologies associées à une prédisposition aux cancers peuvent être regroupées selon trois classes :

- (1) les syndromes avec des anomalies du développement diverses ;
- (2) les hamartomatoses ;
- (3) les syndromes de fragilité chromosomique.

Pour les syndromes associés à des anomalies du développement, on décrit un risque tumoral variable, mais qui concerne souvent l'enfant ou le jeune adulte. Il a déjà été évoqué que le syndrome de Gorlin associé à un risque de médulloblastome était de l'ordre de 4 % et que ce syndrome pourrait aussi avoir un risque sur l'apparition de carcinomes basocellulaires. S'il n'y a pas de surveillance recommandée de ces patients devant le risque de médulloblastome, on peut être attentif au risque de carcinomes basocellulaires qui peuvent apparaître dès l'adolescence. Dans ce sens, on recommande une consultation dermatologique annuelle. Quant au syndrome de WAGR associant aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental, il est lié à des délétions constitutionnelles et monoalléliques de la région 11p13 emportant le gène WT1. On retient que ces patients présentent un risque de tumeur de Wilms de l'ordre de 50 % et suscite une surveillance abdominale par échographie tous les trois à quatre mois jusqu'à l'âge de cinq ans. Les hamartomatoses sont liées à l'existence d'hamartomes. Ces lésions correspondent au développement architectural anormal d'un tissu donné. Les hamartomatoses sont associées à un risque tumoral très variable d'un syndrome à l'autre et sont souvent de faible fréquence chez l'enfant. En revanche, des recommandations de dépistage peuvent exister dès l'enfance pour certains syndromes. On peut citer à titre d'exemple la surveillance par coloscopie annuelle à partir de 11 ou 12 ans pour les patients ayant un diagnostic de polypose adénomateuse familiale, pour les patients ayant les syndromes de fragilité chromosomique ou les « maladies cassantes » qui forment un groupe de maladies héréditaires de transmission cette fois-ci autosomique récessive, associées à un risque accru de cancer.

E. Modalité de surveillance du risque tumoral dans les différents syndromes de prédispositions héréditaires.

Les prédispositions héréditaires aux cancers de l'enfant sont présentes chez environ 10 % des enfants atteints de tumeurs malignes. Ces prédispositions concernent aussi bien les tumeurs très rares comme le blastomepleuropulmonaire, le Corticosurréalome, l'hépatoblastome, les tumeurs rhabdoïdes, le gliome des voies optiques, rares comme le rétinoblastome, le médulloblastome, le Néphroblastome et plus fréquentes comme les sarcomes, le neuroblastome et les leucémies.

Par ailleurs les différents indicateurs qui permettent de suspecter une prédisposition tumorale chez l'enfant sont : l'existence d'antécédents familiaux, un âge au diagnostic particulièrement précoce, la multifocalité voire la bilatéralité des lésions ou encore, la notion d'une maladie génétique prédisposant. L'identification d'une telle prédisposition a une double importance, individuelle et familiale. A l'échelon individuel, cela permet une prise en charge optimisée, conduisant parfois à d'éventuelles modifications thérapeutiques. Au niveau familial, cela permet de proposer une étude génétique familiale dont l'enjeu est une prise en charge adaptée des apparentés ainsi que celle de la future descendance de l'enfant atteint. Par ailleurs, les possibilités de diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) peuvent, dans certaines situations, être envisagées lors des futures grossesses chez des parents jeunes. Dans le tableau qui suit figurent les principales prédispositions héréditaires aux tumeurs malignes pédiatriques. A partir du type histologique de la tumeur. On peut décliner les différentes orientations diagnostiques vers de possibles syndromes de prédispositions héréditaires. Les modalités de surveillance de ces syndromes sont présentées sous forme de tableau (tableau 15 et 16).

Modalités de surveillance du risque tumoral dans les principaux syndromes de prédisposition.			
Risque tumoral	Pathologie	Gène	Modalités de surveillance
Blastome pleuro-pulmonaire	« DICER1 syndrome »	DICER1	Pas de recommandation validée actuelle
Corticosurrénalome	Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	Examen clinique par un oncopédiatre annuel Échographie et IRM mammaire annuelles dès 20 ans [12]
	SBW	Région 11p15.5	Voir hépatoblastome
Hépatoblastome	PAF	APC	Échographie hépatique et dosage plasmatique AFP tous les ans jusqu'à 5 ans [15] Chromo-coloscopie annuelle dès 12 ans avec gastroscopie initiale puis duodénoscopie avant 25 ans, tous les 2 ans Colectomie prophylactique vers 20 ans voire plus tôt si polypose profuse [51]
	SBW	Région 11p15.5	Discutée Échographie rénale tous les 3 mois et dosage plasmatique AFP tous les 4 mois jusqu'à 8 ans [52] ou Surveillance adaptée aux corrélations G/P [53]
		Atteinte ICR1	Examen clinique mensuel, échographie rénale et dosage plasmatique AFP tous les 3 mois jusqu'à 1 an Examen clinique tous les 3 mois et échographie rénale tous les 6 mois jusqu'à 6 ans et dosage plasmatique AFP tous les 3 mois jusqu'à 4 ans
		Atteinte ICR2	Échographie rénale de référence à l'âge de 3 mois et examen clinique mensuel jusqu'à 1 an Examen clinique tous les 3 mois jusqu'à 6 ans
Tumeur rhabdoïde	Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	Voir corticosurrénalome
	Tumeur rhabdoïde	INI1/SNF5/SMARCB1	Pas de recommandation validée actuelle Proposée Examen clinique et échographies cérébrale et rénale tous les mois de 0 à 1 an
		BRG1/SMARCA4	IRM cérébromédullaire et échographie rénale tous les 6 mois de 1 à 4 ans [54]

Tableau 13 : modalité de surveillance du risque tumoral dans les principaux syndromes de prédispositions (Abadie C., 2012)

Risque tumoral	Pathologie	Gène	Modalités de surveillance
Gliomes des voies optiques	Neurofibromatose de type 1	<i>NF1</i>	Examen clinique annuel Examen ophtalmologique annuel IRM cérébrale systématique avant 6 ans Évaluation des troubles de l'apprentissage annuelle
Rétinoblastome	Rétinoblastome	<i>RB1</i>	Fond d'œil 1 ^{er} semaine de vie Mensuel jusqu'à 18 mois Tous les 3 mois jusqu'à 4 ans Tous les 4 mois jusqu'à 20 ans Tous les 6 mois à vie
Médulloblastome	Médulloblastome	<i>SUFU</i>	Pas de recommandation validée actuelle
	Syndrome de Gorlin ou naevomatoses basocellulaire	<i>PTCH1</i>	Examen dermatologique annuel Examen neurologique tous les 6 mois < 3 ans puis annuel jusqu'à 7 ans Orthopantomogramme annuel dès 8 ans
Néphroblastome	Sd WAGR	<i>PAX6 ; WT1</i>	Échographie rénale tous les 3 mois jusqu'à 6 ans Examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 8 ans
	SBW SDD	Région 11p15.5 <i>WT1</i>	Voir hépatoblastome Pas de recommandation validée actuelle <i>Discutée</i> Néphrectomie bilatérale prophylactique ?
Sarcomes Rhabdomyosarcomes Ostéosarcomes	Syndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Voir corticosurrénalome
Neuroblastome	Syndrome d'Ondine Syndrome de Haddad Neuroblastome-Hirschprung Neuroblastome familial	<i>PHOX2B</i>	Pas de recommandation validée actuelle
	Neuroblastome familial	<i>ALK</i>	Radiographie thoracique Échographie abdominale Catécholamines urinaires jusqu'à 7 ans

IRM : imagerie par résonance magnétique ; WAGR : Wilms, Aniridia, Genitourinary anomalies, mental retardation ; SBW : syndrome de Beckwith-Wiedemann ; SDD : syndrome de Denis-Drash ; PAF : polyposse adénomateuse familiale ; ICR1 : imprinting center region 1 ; ICR2 : imprinting center region 2 ; G/P : génotype/phénotype ; AFP : α -foetoprotéine.

Tableau 14 (suite) : modalité de surveillance du risque tumoral dans les principaux syndromes de prédispositions (Abadie C., 2012)



Conclusion



VI. CONCLUSION

Le cancer médullaire de la thyroïde, quoique rare chez l'enfant, est caractérisé par une composante familiale importante par rapport aux autres types de cancers thyroïdiens. Il y a lieu de souligner que celle-ci s'intègre dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde représente un exemple quasiment unique de la possibilité de prévenir le cancer dans une pathologie génétiquement déterminée. Elle repose sur la bonne corrélation génotype phénotype associée à une très forte pénétrance de la mutation concernant le CMT familial.

L'apport de la génétique permet de mieux cibler les indications opératoires du carcinome médullaire de la thyroïde. En outre, l'étude génétique de ces cancers familiaux permet la réalisation d'une enquête familiale. Ce qui permet de dépister précocement et d'améliorer ainsi largement le pronostic vital chez le sujet atteint de la mutation concernée responsable du cancer familial.



Perspectives d'avenir



VII. PERSPECTIVES D'AVENIR

Devant ces prédispositions génétiques, certaines études recommandent une prise en charge des enfants ainsi que leur famille présentant un facteur de risque au sens large. Grâce à l'émergence de nouvelles techniques telles que le séquençage de nouvelles générations, il est probable que de nouveaux gènes de prédisposition soient découverts et permettront d'expliquer de nouveaux cas familiaux, avec possibilité de conseil génétique. L'importance de la démarche d'oncogénétique est soulignée comme priorité du plan cancer 2014-2019. Pour faciliter l'identification des indications d'une consultation d'oncogénétique, certaines études proposent d'intégrer dans le dossier du patient une fiche systématique de recueil de données. Celle-ci permettra de tracer l'indication, la réalisation des explorations génétiques éventuelles en vue de connaître les facteurs de prédisposition génétique (figure 10).

Par conséquent, nous proposons d'intégrer dans les services hospitaliers au Maroc des unités d'oncogénétiques spécifiques en vue de diminuer l'incidence et de prévenir la survenue de cancers familiaux.

ONCOGENETIQUE
Recherche de facteurs de prédisposition génétique au cancer

(A remplir au diagnostic de la tumeur)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance: _____
 Date de diagnostic : _____

Critères de consultation d'oncogénétique	OUI	NON
Critères liés à la tumeur :		
• Diagnostic (1) :		
• Multifocalité de la tumeur :		
• Cancer secondaire :		
• Cancer spécifique d'un syndrome de prédisposition (2) :		
Critères liés au patient :		
• Age au diagnostic inférieur à 1 an:		
• Syndrome génétique sous-jacent connu (3):		
• Examen clinique :		
▪ Avance staturale :		
▪ Trouble du comportement, Retard des acquisitions :		
▪ Retard de langage :		
▪ Malformations, Dysmorphie :		
Critères liés à l'histoire familiale du patient :		
• Consanguinité des parents :		
• Antécédents de cancer au premier degré (4) :		
• Antécédents de cancer survenant avant l'âge de 50 ans chez les apparentés au 2 nd degré (5) :		
• Autres antécédents carcinologiques (6):		
Arbre généalogique		

Date proposée consultation oncogénétique le	
Consultation oncogénétique effectuée le	
Prélèvement constitutionnel effectué pour gène	

- (1) Le plus précis possible : type anatomopathologique
- (2) Rétinoblastome, corticosurrénalome...
- (3) BWS, WAGR, Drash, NF1, Gorlin, Costello, APC, BRCA, p53...
- (4) Parents et fratrie
- (5) Grands parents, oncles et tantes
- (6) Notamment cancer identique dans arbre généalogique, quelque degré que ce soit

Figure 11 : formulaire de recherche de facteurs de prédisposition génétique au cancer (Gourdon S., 2016)



Résumés



RESUMES

Titre : cancers familiaux de la thyroïde

Auteur : *BENNANI Aicha*

Mots clés : carcinome thyroïdien- familial –chirurgie prophylactique-oncogénétique

Introduction : Les prédispositions génétiques sont présentes chez 10% des enfants atteints de cancers dans le monde. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux cancers thyroïdiens familiaux et précisément au cancer médullaire de la thyroïde. Le cancer médullaire de la thyroïde, malgré sa rareté, suscite un grand intérêt, vu son caractère héréditaire dans plus de 25% des cas. Ce cancer provient le plus souvent des néoplasies endocriniennes multiples de type 2, en lien avec une mutation du proto-oncogène RET.

Matériel et méthodes : Ce travail s'appuie sur deux parties : une revue de littérature et notre étude rétrospective de 3 enfants hospitalisés au sein service de chirurgie infantile à l'hôpital d'enfant de Rabat. Les sujets ont subi une thyroïdectomie totale à visée curative du cancer médullaire de la thyroïde pour un cas et prophylactique chez deux porteurs de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A

Résultats : les résultats bibliographiques concordent avec les résultats épidémiologiques, cliniques et paracliniques, génétiques, ainsi que thérapeutique de notre étude

L'étude génétique de ces cancers familiaux permet de mieux cibler les indications de la prise en charge chirurgicale.

Conclusion : Devant ces prédispositions génétiques, certaines études recommandent une prise en charge des enfants, ainsi que leur famille présentant un facteur de risque au sens large. Grâce à l'émergence de nouvelles techniques telles le séquençage de la nouvelle génération, il est probable que de nouveaux gènes de prédisposition soient découverts et permettront d'expliquer de nouveaux cas familiaux, avec possibilité de conseil génétique. On préconise l'installation des unités d'oncogénétique spécifiques dans nos services hospitaliers permettant une prévention et un diagnostic précoce des cancers familiaux, ainsi que l'étude des variations génétiques pour une prise en charge thérapeutique plus ciblée.

SUMMARY

Title: Familial thyroid cancer

Author: BENNANI Aicha

Key words: thyroid carcinoma -familial-prophylactic surgery-oncogenetic

Introduction: Genetic predispositions are present in 10% of children with cancer worldwide. In our study, we were interested in familial thyroid cancers and more specifically in medullary thyroid cancer. Medullary thyroid cancer, despite its rarity, arouses great interest, given its inheritance in more than 25% of cases. This cancer is often caused by multiple endocrine neoplasia type 2, related to a mutation of proto-oncogene RET.

Material and methods: This work is based on two parts: a literature review and our retrospective study of three children hospitalized in the child surgery department at the Rabat Children's Hospital. Subjects underwent total thyroidectomy for curative treatment of medullary thyroid cancer for one case and prophylactic for two carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A

Results: The bibliographic results are consistent with the epidemiological, clinical and paraclinical, genetic and therapeutic results of our study.

The genetic study of these familial cancers makes it possible to better target the indications for surgical management.

Conclusion: In the face of these genetic predispositions, some studies recommend that children be cared for, as well as their families, who have a risk factor in the broad sense. Thanks to the emergence of new techniques such as the sequencing of the new generation, it is likely that new susceptibility genes will be discovered and will explain new family cases, with the possibility of genetic counseling. Oncogenetic department should be in our hospital, allowing prevention and early diagnosis of familial cancers, as well as the study of genetic variations for more targeted therapeutic management.

ملخص

العنوان: سرطان الغدة الدرقية العائلي

المؤلف: بناني عائشة

الكلمات الدالة: الجراحة الوقائية-ورمالغدة الدرقية-العائلية-أنكجنيك

مقدمة: الاستعدادات الوراثية موجودة في 10% من الأطفال المصابين بالسرطان في جميع أنحاء العالم. في دراستنا، كنا مهتمين في سرطان الغدة الدرقية العائلي وبشكل أكثر تحديدا في سرطان الغدة الدرقية النخاعي. سرطان الغدة الدرقية النخاعي، على الرغم من ندرته، يثير اهتماما كبيرا، نظرا لميراثها في أكثر من 25% من الحالات. وغالبا ما يسبب هذا السرطان من قبل الغدد الصماء متعددة نوع نيوبلاسيا 2، تتعلق طفرة من بروتو-أونكوجين ريت.

المواد والأساليب: يستند هذا العمل إلى جزأين: مراجعة الأدب ودراستنا الاستعدادية لثلاثة أطفال في المستشفى في قسم جراحة الأطفال في مستشفى الرباط للأطفال. تخضع مواضيع استئصال الغدة الدرقية الكلي للعلاج العلاجي من سرطان الغدة الدرقية النخاعي لحالة واحدة والوقائية لحاملين اثنين من الغدد الصماء متعددة نوع نيوبلاسيا A2

النتائج: النتائج الببليوغرافية تتفق مع النتائج الوبائية والسريرية والباراكلينية، الوراثية والعلاجية من دراستنا.

إن الدراسة الجينية لهذه السرطانات العائلية تجعل من الممكن استهداف مؤشرات الإدارة الجراحية بشكل أفضل.

الاستنتاج: في مواجهة هذه الاستعدادات الوراثية، توصي بعض الدراسات بأن يتم رعاية الأطفال، وكذلك أسرهم، الذين لديهم عامل خطر بالمعنى الواسع. وبفضل ظهور تقنيات جديدة مثل تسلسل الجيل الجديد، فمن المحتمل أن يتم اكتشاف جينات قابلية جديدة، وسوف يفسر الحالات العائلية الجديدة، مع إمكانية الاستشارة الوراثية. وقسم علم الوراثة في المستشفى التي ستسمح بالوقاية والتشخيص المبكر للسرطان العائلي، فضلا عن دراسة الاختلافات الجينية وعلاج جراحي أكثر استهدافا



Références



- [1] **Abadie C., G.-V. M.** (2012). *Oncogénétique en oncopédiatrie*. Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 8, .
- [2] **Abraham L, K.** (2002). *Histologie et Biologie Cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique, chapitre 19 : Glandes Endocrines, Traduction de la 1ère édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy, 2002, p. 508.*
- [3] **Accardo G., C. G.** (2017). *Genetics of medullary thyroid cancer: An overview.*
- [4] **Albores-Saavedra J, M. H.** (1988). *C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. Hum Pathol 1988; 19:795–9.*
- [5] **Barbot N, C. C.** (1994). *Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab .*
- [6] **Baron R, V. A.** (1981). *Behavior of osteoclasts during a rapid change in their number induced by high doses of parathyroid hormone or calcitonon in intact rats. Metab Bone Dis Relat Res, 1981, 2, 339-346.*
- [7] **Begholm U, A. H.** (1989). *Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: a nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. Cancer 1989 ; 63:1196–204.*
- [8] **Beltran S., B.-C. F.** (2007). *Phéochromocytome. Encycl Méd Chir (© 2007 Elsevier Masson SAS), endocrinologie-nutrition; 0-015-B-50.*

- [9] **Berend S., B. A.** (2013). *Hyperparathyroïdie primaire chez une patiente présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 B*. *Annales d'Endocrinologie*, Volume 74, Issue 4.
- [10] **Blumenthal GM, D. P.** (2008). *PTEN hamartoma tumor syndromes*. *Eur J Hum Genet* 2008;16(11):1289–300.
- [11] **Calmettes, C.** (1991). *Le cancer médullaire de la thyroïde : acquis et interrogations*. *Médecine/Sciences* 1991 ; 7 : 22-29.
- [12] **Castinetti F., D. D.** (2017). *Quel est le devenir des patients porteurs de néoplasie endocrinienne multiple de type 2B ? – Étude rétrospective des réseaux français (groupe des tumeurs endocrines, RENATEN, TENGEN, TUTHYREF)*. *Annales d'Endocrinologie*, Volume 78, Issue 4, .
- [13] **Chambers TJ, D. C.** (1983). *Pharmacological control of osteoclastic motility*. *Calcif Tissue Int*, 1983, 35, 566-579.
- [14] **Chan C.M., Y. J.** (2017). *Pediatric Thyroid Cancer*. *Advances in Pediatrics* 64 (2017) 171–190.
- [15] **Cohen R, C. M.** (2000). *Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919– 22.
- [16] **Cohen R., B. H.** (2008). *Cancer médullaire de la thyroïde*. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2008*.
- [17] **Conte-Devolx B., N.-S. P.** (1999). *Néoplasies endocriniennes multiples de type 2*. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-08, 1999, 6 p*.

- [18] **Cros J., B. C.** (2010-2011). *tem 239 (ex item 241) – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens*. Collège Français des Pathologistes (CoPath). UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone.
- [19] **D’Herbomez M, L. L.** (2001). *Clinical evaluation of a new sensitive calcitonon assay: study of specificity*. *Clin Chim Acta* 2001;311:149–55.
- [20] **Elisei R, B. V.** (2004). *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163–8.
- [21] **Eng, C.** (2000). *Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria*. *J Med Genet* 2000;37:828–30.
- [22] **Fedala N S, Y. F.** (2014). *Caractéristiques phénotypiques du carcinome médullaire de la thyroïde dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A*. SFE Lyon 2014 / Annales d’Endocrinologie 75 (2014).
- [23] **Fedala N.S., Y. F.** (2014). *Caractéristiques phénotypiques du carcinome médullaire de la thyroïde dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A*.
- [24] **Gauthier-Villars M, S.-L. D.** (2011). *Les prédispositions génétiques aux cancers de l’enfant en 2011*. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 459-475. doi : 10.1684/bdc.2011.1355.
- [25] **Gibelin H, E. D.** (2005). *Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma*. *Br J Surg* 2005;92:574–8.

- [26] **Gourdon S., R. Y.** (2016). *Consultations d'oncogénétique pédiatrique : Quelles indications et quelles pratiques dans un service spécialisé de cancérologie pédiatrique ? Enquête dans le centre spécialisé du CHU de Bordeaux en 2011–2012* *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*,. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* (2016) 4, 35—45.
- [27] **Griffith CC, S. R.** (2016). *Familial non-medullary thyroid cancer: an update on the genetic and pathologic features*, *Diagnostic Histopathology* .
- [28] **Grossman RF., T. S.** (1995). *Clark OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. Arch surg 1995; 130: 892e7. discussion 898-9.*
- [29] **Gustafson S, Z. K.** (2007). *Cowden syndrome. Semin Oncol 2007;34(5):428–34, 9.*
- [30] **Guyétant S, B. C.-A.-P.** (2006). *hyperplasie des cellules C. Ann. Endocrinol; volume 67, issue 3.*
- [31] **Guyetant S, W.-B. N.** (1994). *C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. Hum Pathol 1994;25:514–21.*
- [32] **Hadjarab S., A. K.** (2017). *Cancers différenciés familiaux de la thyroïde : entité clinique distincte des formes non médullaire ? Annales d'Endocrinologie, Volume 78, Issue 4, Page 336S.*
- [33] **Hadoux J, S. M.** (2017). *Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thryoid cancer, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2017), doi: 10.1016/j.beem.2017.04.009.*

- [34] **Hahms JR, L. M.** (2001). *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. Thyroid 2001;11:73–80.*
- [35] **Harach HR, S. I.** (1999). *Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. Ann Diagn Pathol 1999;3:331–40.*
- [36] **Haraj N.E., C. A.** (2014). *Les carcinomes médullaires de la thyroïde : expérience du service d'endocrinologie du CHU de casablanca.*
- [37] **Hobert JA, E. C.** (2009). *PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. Genet Med 2009;11(10):687–94.*
- [38] **Holtrop ME, R. L.** (1974). *The effect of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. J Cell Biol, 1974, 60, 346-355.*
- [39] **Iacobone M, N.-S. P.** (2002). *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.*
- [40] **Jonathan S. Leventhal M.D., I. M.** (2016). *Skin Manifestations of Endocrine and Neuroendocrine Tumors, Semin Oncol,.*
- [41] **Kallio DM, G. P.** (1972). *Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. J Ultrastruct Res, 1972, 39, 205-216.*
- [42] **Kameyama K., O. H.** (2004). *Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy 58 348–350.*

- [43] **Karanikas G, M. A.** (2004). *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.
- [44] **Karges W, D. H.** (2004). *Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidenced-based consensus recommendations. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–8.
- [45] **Kaserer K, S. C.** (1998). *C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. Am J Surg Pathol* 1998; 22:722–8.
- [46] **Kay PS, S. R.** (1997). *Diffuse esophageal glycogenic acanthosis: an endoscopic marker of Cowden's disease. Am J Gastroenterol* 1997;92:1038–40.
- [47] **Kebebew E, I. P.** (2000). *Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer* 2000; 88: 1139e48.
- [48] **Kloos Rt, E. C.** (2009). *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the american thyroid association. Thyroid* 2009 ; 19 : 565-612.
- [49] **L. Leenhardt, P. G.** (2011). *Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 136–148.

- [50] **Lachlan KL, L. A.** (2007). *Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. J Med Genet 2007;44:579.*
- [51] **Lebeault M., P. S.-B.-R.** (2015). *Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) : Dix ans d'analyse génotypique du proto-oncogène RET en France Annal(NEM2) : Dix ans d'analyse génotypique du proto-oncogène RET en France Annales d'Endocrinologie, Volume 76, Issue 4, Page 324.*
- [52] **Leboulleux S, H. D.** (2012). *M. Cancer différencié de la thyroïde de l'enfant. Bull Cancer 2012 ; 99 : 1093-9.*
- [53] **Levecq, L.** (2011). *Signes cliniques oculaires caractéristiques de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2b ; Journal Français d'Ophthalmologie.*
- [54] **Lissak B, B. E.** (1998). *Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency : normal responsivity of mature calcitonin. Thyroid 1998; 8:265–8.*
- [55] **LiVolsi VA, e. a.** (2017). *Familial thyroid carcinoma : the road less traveled in thyroid pathology e an update, Diagnostic Histopathology.*
- [56] **Lkhoyaali S, e. a.** (2014). *Les thérapies ciblées dans le cancer de la thyroïde : vers un traitement personnalisé ? Pathol Biol (Paris) .*
- [57] **Lloyd KM, D. M.** (1963). *Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med 58:136–42.*

- [58] **Lloyd KM, D. M.** (1963). *Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med 1963;58:136–42.*
- [59] **Longy M, L. D.** (1996). *Cowden disease. Report of a family and review. Ann genet; 39:35–42.*
- [60] **LoPiccolo J, B. G.** (2008). *targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway : effective combinations and clinical considerations. Drug Resist Update.*
- [61] **Lopiccolo J, B. M.** (2007). *PTEN hamartomatous tumor syndromes rare syndromes with great relevance to common cancers Crit Rev Oncol Hematol 2007;63:203–14.*
- [62] **M., S.** (2003). *Thyroid tumors. Paris: PF; 2003.*
- [63] **Machens A, G. O.** (2000). *improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. Cancer 2000 ; 88 : 1909-15.*
- [64] **Machens A, G. O.** (2001). *Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroidcarcinoma : oncological features and biochemical properties. J Clin endocrinol Metab 2001 ; 86 : 1104-9.*
- [65] **Machens A, H. R.** (2002). *Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg 2002; 26:22–8.*
- [66] **Marsh DJ, C. V.-S.** (1998). *Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. Hum Mol Genet 1998;7:507–15.*

- [67] **Motte P, V. P.** (1988). *Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. Clin Chim Acta 1988; 174:35–54.*
- [68] **Nelen MR, P. G.** (1996). *Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. Nat Genet 1996;13:114–6.*
- [69] **Nelen MR, v. S.** (1996). *Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. Hum Mol Genet 1997;6:1383–7.*
- [70] **Ni Y, Z. K.** (2008). *Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. Am J Hum Genet 2008;83: 261–8.*
- [71] **Niccoli P, B. P.** (1995). *Abnormal basal calcitonin level and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. Eur J Endocrinol 1995;132:75–81.*
- [72] **Niccoli P., C.-D. B.** (1996). *Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. Ann Endocrinol (Paris) 1996; 57:15–21.*
- [73] **Niccoli P., W.-B. N.** (1997). *Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:338–41.*
- [74] **Niccoli-sire P, m. A.** (2001). *Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. J clin endocrinol metab 2001 ; 86 : 3746-53.*
- [75] **Niccoli-Sire P., C.-D. B.** (2007). *Néoplasies endocriniennes multiples de type 2. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007.*

- [76] **Nusbaum R, V. K.** (2007). *Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. Breast Dis 2006–2007;27:21–50.*
- [77] **O’Riordain DS, O. T.** (1995). *Multiple endocrine neoplasia type 2B : more than endocrine disorder. Surgery 1995 ; 118 : 936-42.*
- [78] **Ozgen AG, H. F.** (1999). *Evaluation of routine basal serum calcitonon measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventythree patients with nodular goiter. Thyroid 1999;9:579–82.*
- [79] **Phillips LS, T. C.** (2009). *No association between phosphatase and tensin homolog genetic polymorphisms and colon cancer. World J Gastroenterol 2009;15:3771–5. [13] (Xu L) Longy M, Lacombe D. Cowden diseas.*
- [80] **Podsypanina K, E. L.** (1999). *Mutation of PTEN/MMAC1 in mice causes neoplasia in multiple organ systems. Proc Natl Acad SciUSA 1999;96:1563–8.*
- [81] **Polistena A., S. A.** (2017). *Timing and extension of lymphadenectomy in medullary thyroid. International Journal of Surgery 41 (2017) S70eS74.*
- [82] **Raue F, K. J.** (1993). *Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German medullary thyroid cancer register. Clin Invest ;71:7–12.*
- [83] **Saad MF, O. N.** (1984). *Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. Medicine 1984;65:319–42.*

- [84] **Samuel M. Hyde, G. J.** (2017). *Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes.*
- [85] **Sansal I, S. W.** (2004). *The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. J Clin Oncol 2004;22:2954–63.*
- [86] **Sanso GE, D. I.** (2002). *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;.*
- [87] **Sardinoux M., R. I.** (2010). *Le syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples en endocrinologie clinique Annales d'Endocrinologie.*
- [88] **Schrager CA, S. D.** (1998). *Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an under-recognized syndrome with an increased risk of breast cancer. Hum Pathol 1998;29:47–53.*
- [89] **Scollo C, B. E.** (2003). *Rationale for central and bilateral lymph node resection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2070–5.*
- [90] **Seguraa D., D. C.** (2016). *Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique : efficacité à moyen terme d'un traitement par vandétanib sans chirurgie thyroïdienne chez un enfant porteur d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2B. Archives de Pédiatrie,.*
- [91] **Skinner MA, M. J.** (2005). *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005; 353:1105–13.*

- [92] **Société française, e.** (s.d.). *Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Ann Endocrinol* 2007;68:57–72.
- [93] **Starink TM, v. d.** (1986). *The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clin Genet* 1986;29:222–33.
- [94] **Takami H, H. Y.** (1996). *Current status of inherited medullary thyroid carcinoma in Japan. Oncol Rep* 1996;3:943–6.
- [95] **Tamagnini P, i. M.** (2005). *lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. Br J Surg* 2005 ; 92 : 449-53.
- [96] **Trésallet C., P. J.-P.** (2016). *traité de chirurgie endocrinienne. volume 2.*
- [97] **Umemura K, T. S.** (2008). *Gastrointestinal polyposis with esophageal polyposis is useful for early diagnosis of Cowden's disease. World J Gastroenterol* 2008;14:5755–9.
- [98] **Uppal S, M. D.** (2007). *Cowden disease: a review. Int J Clin Pract* 2007;61:645–52.
- [99] **Vazquez F, S. W.** (2000). *The PTEN tumor suppressor protein: an antagonist of phosphoinositide 3-kinase signaling. Biochim Biophys Acta* 2000;1470:M21–35.
- [100] **Vierhapper H, R. W.** (1997). *Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.

- [101] **Vriens MR., S. I.** (2009). *Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1343-9.*
- [102] **Wells Samuel A. Jr., A. S.-R.** (2015). *Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. June 2015, 25(6): 567-610.*
- [103] **Wion-Barbot N, S. I.** (1997). *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;58:30.*
- [104] **Xu L, Z. Y.** (2012). *Clinical characteristics of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. .*

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 53

سنة : 2018

سرطان الغدة الدرقية العائلي

بصدد 03 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: عائشة بناني

المزودة في: 21 يونيو 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الغدة الدرقية - العائلي - الجراحة الوقائية - أنكجنتيك.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد نجيب بنحماموش
مشرف	أستاذ في جراحة الأطفال السيد: منير كسرى
أعضاء	أستاذ في جراحة الأطفال السيد: أحمد كاوزي
	أستاذ في طب الأطفال السيد: رشيد أولحيان
	أستاذ في جراحة الأطفال