

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 352

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Lamiae AZIZI

Née le 30 Mai 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Carcinome médullaire de la thyroïde – Néoplasie endocrinienne multiple 2 –
Calcitonine – Oncogène RET.

JURY

Mme. N. MAHASSINI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENTE

Mme. K. ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. Z. BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

Mr. H. O. EL MALKI

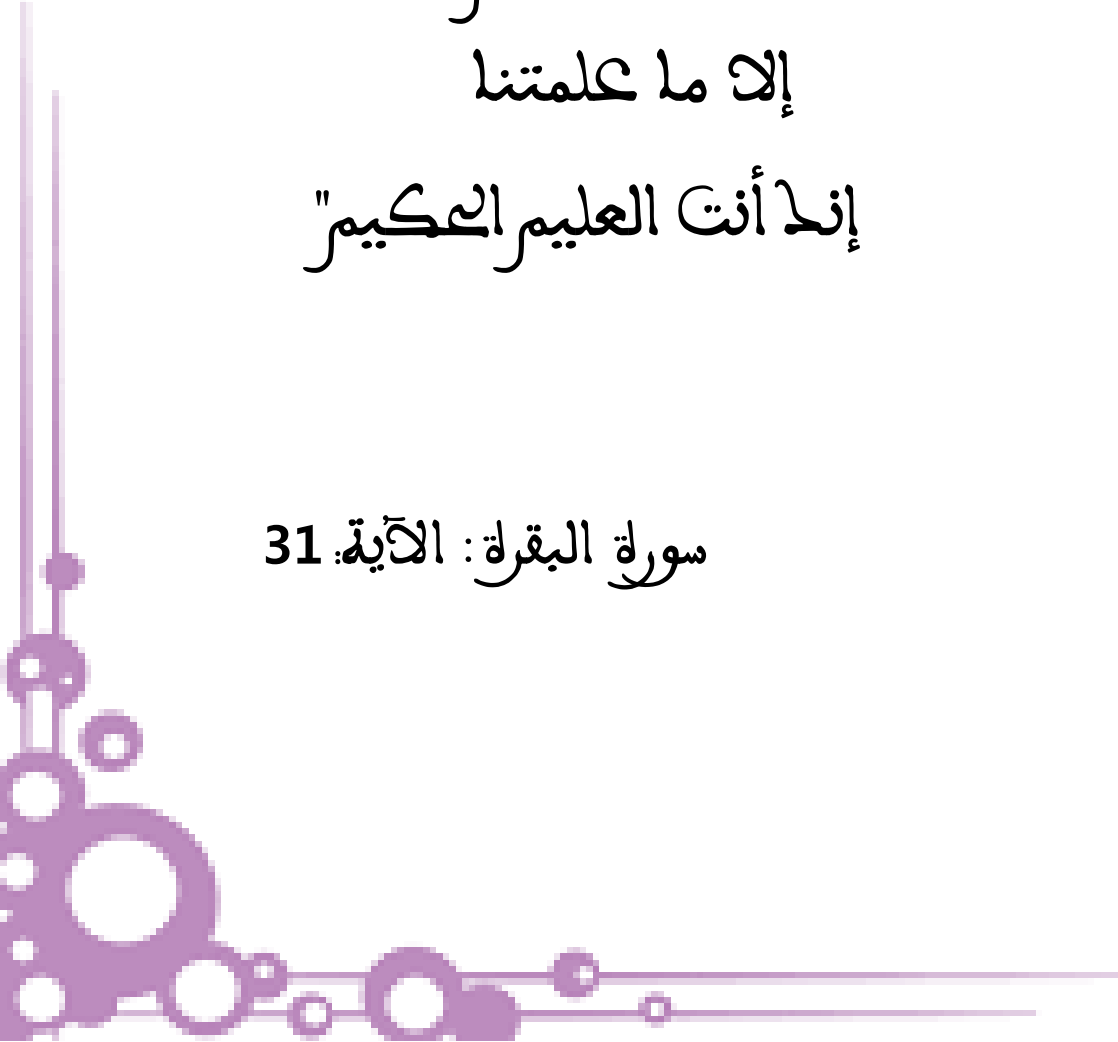
Professeur de Chirurgie Générale



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31





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 ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik 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 OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

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

Décembre 1989

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

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

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

Doyen de la FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

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

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

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

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

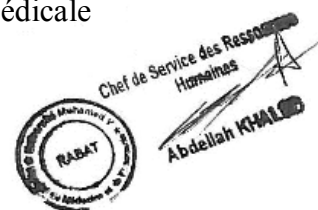
Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis

Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

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

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

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



Gynécologie-Obstétrique
 Urologie

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

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

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

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



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

ORL

Décembre 2001

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie



Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*

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

Anesthésie Réanimation

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



Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI 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*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

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
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

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
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

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*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



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*

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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





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 ces milliers de patients qui, pour une question de distance
ou de retard de soins adéquats ou une question de moyens financiers,
n'ont pu accéder aux soins appropriés et partant, ont payé de leur vie ;
A toutes celles et à tous ceux, arrachés à l'affection de leurs parents,
proches, amis et collaborateurs du fait de cancer ;
Aux orphelins, veuves, veufs et parents des victimes de cancer.*

A mes Parents

Tout au long de ma vie vous m'avez épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je vous serai éternellement reconnaissante. Vous m'avez appris à affronter les difficultés et non à les fuir.

Vous avez toujours été pour moi des parents exemplaires, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je vous remercie ainsi que pour les sacrifices que vous avez consentis pour moi.

A mon cher Père

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma chère Mère

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier
à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation
avec un dévouement inégal.*

*Maman chérie, merci pour tous les sourires et l'amour que tu m'as toujours
donné, merci d'être toujours là pour moi dans les moments difficiles et de
m'aider à me relever quand je tombe. Merci pour les encouragements
perpétuels, tes bénédictions et tes prières quotidiennes.*

*Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.
Qu'Il vous garde longtemps près de nous pour bénéficier
davantage de vos enseignements.*

A mes chères sœurs Chaimae et Narjess

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous deux mes chères sœurs.*

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.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A vous mes sœurs je dédie cette thèse.

A mon cher oncle : Mohammed Mokhles

*Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer
à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte.
Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études,
de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse,
de longs jours d'apprentissage.*

*Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné
de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie.
Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime
la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mon oncle.*

A ma chère grand-mère maternelle Maria

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

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années
de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler
quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit
ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.*

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

A Mon cher grand-père paternel Abdessalam

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux
que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.*

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

*A la mémoire de mon grand-père maternel Fatima,
la mémoire de ma grand-mère paternelle Abdelmajid*

*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 Ma Tante Fouzia et son mari Ahmed

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect
que vous méritez ainsi que ma profonde affection.*

*Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.
Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères.
Je vous souhaite le bonheur et la santé.*

A tous mes Oncles et à toutes mes Tantes

Fatna

Moustafa

Nezha

Ahmed

Zohra

Allal

Mouna

Hossine

Khadija

*Je vous remercie pour tous vos conseils, votre soutien,
votre amitié et votre bonne humeur ! J'espère que ce travail
sera le témoignage de mon amour et de mon respect.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité,
à vous et à vos petites familles. Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

A mes cousins et cousines

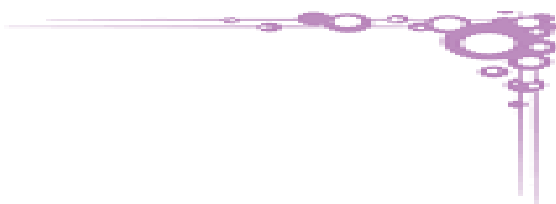
*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant
une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur... .*

A mes chères Amies

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A tous Ceux et à toutes Celles que j'ai omis de citer :

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé
ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur*



Remerciements

*A notre Maître et président de Thèse
Mme le Professeur MAHASSINI Najat
Chef du service d'Anatomie pathologique*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre
thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaines.*

Veuillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

*À notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le professeur ZNATI Kaoutar
Professeur d'Anatomie pathologique*

*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.

*Veillez accepter l'expression de nos sentiments les plus
respectueux et les plus reconnaissants.*

A notre Maître et Juge de thèse

Mr le Professeur JAHID Ahmed

Professeur d'Anatomie Pathologique

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

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

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

A notre Maître et Juge de thèse
Mme le Professeur BERNOUSSI Zakia
Professeur d'Anatomie Pathologique

*Nous vous remercions pour votre estimable
participation dans l'élaboration de ce travail.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration
pour vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime
et notre considération.*

A notre Maître et Juge de Thèse

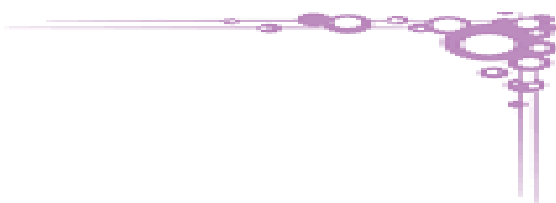
Mr le Professeur ELMALKI Hadj Omar

Professeur de chirurgie générale

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités
humaines et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*

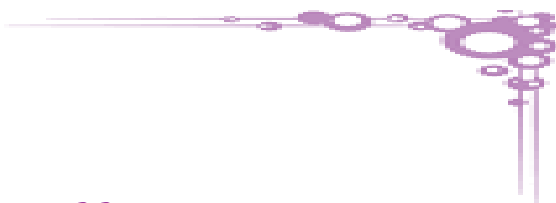


Liste des abréviations:

LISTE DES ABREVIATIONS:

Ac	: anticorps
ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ACTH	: Adréno Cortico Trophic Hormone
Ag	: antigène
APUD	: Amine Precursor Uptake Decarboxylation
ARN	: acide ribonucléique
ARNm	: acide ribonucléique messenger
ATA	: American Thyroid Association
CgA	: chromogranine A
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CGRP	: calcitonin gene related peptide
CT	: calcitonine
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	: l'agence du médicament américaine
FMTC	: carcinome médullaire thyroïdien familial
GH-RH	: Growth Hormon Releasing Hormon
GTE	: Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines
H	: homme
HCC	: hyperplasie des cellules C
HES	: Hématéine-Eosine-Safran
HGFR	: Hepatocyte Growth Factor Receptor
IHC	: immunohistochimie
IL-2	: Interleukine

IPP	: inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
ITK	: inhibiteurs de la tyrosine-kinase
l'EMA	: l'Agence européenne des médicaments
MGG	: May Grünwald Giemsa
MIBG	: métaiodobenzyl- guanidine
N-CAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
NEM	: néoplasie endocrinienne multiple
NK	: Natural Killer
NSE	: L'énolase neurospécifique
PA	: principe actif
PCT	: procalcitonine
PET-scan	: Tomographie à émission de Positons
Pg	: pentagastrine
PGP 9.5	: protein gene product 9.5
PTH	: parathormone
RET	: Rearranged during Transfection
SCFR	: Stem Cell Factor Receptor
TDM	: tomodensitométrie
TDM-TAP	: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TNM	: Tumor Node Metastasis
TTF-1	: Thyroid transcribing factor 1
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VPP	: valeur prédictive positive
F	: femme
MPOC	: maladie pulmonaire obstructive chronique.



Liste des illustrations



LISTES DES FIGURES:

Figure 1: Fiche d'exploitation.

Figure 2: Répartition des cas selon le sexe.

Figure 3: répartition des cas selon le type d'intervention.

Figure 4: Localisation des nodules au niveau de la thyroïde.

Figure 5: Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx10) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 6: Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx20) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 7: Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx40) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 8: carcinome médullaire dans sa variante oncocytaire (Hex 10) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 9: carcinome médullaire dans sa variante oncocytaire (Hex 40) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 10: Dépôts amyloïdes objectivés à la coloration du Rouge congo (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

Figure 12: Répartition des cas selon le stade de diagnostic de la maladie.

Figure 13: Vue antérieure de la thyroïde.

Figure 14: Cellules C au sein d'un follicule thyroïdien, identifiées par l'immunomarquage de la calcitonine. Cas d'une hyperplasie des cellules C.

Figure 15: *Mutations (non exhaustives) du proto-oncogène RET décrites dans les néoplasies endocriniennes multiples : NEM2A, NEM2B et FCMT.*

Figure 16: Formes héréditaires des CMT.

Figure 17: Métastases pulmonaires : souvent diffuses, peuvent prendre l'aspect d'une miliaire hémotogène.

Figure 18: Métastases hépatiques typiques de CMT : nodules hypervascularisés au temps artériel, certains de très petite taille.

Figure 19: Métastase du corps de T1 non visible sur le scanner.

Figure 20: Cette tumeur sporadique implique un seul lobe.

Figure 21: Microcarcinome médullaire.

Figure 22: Le nodule tumoral est fortement circonscrit.

Figure 23: Ce carcinome médullaire microscopique est coloré positivement.

Figure 24: Forme de croissance prédominante. L'interface entre la tumeur et la thyroïde adjacente est irrégulière.

Figure 25: Modèle insulaire de croissance.

Figure 26: Cette tumeur est entrecoupée par du tissu fibreux et des dépôts amyloïdes.

Figure 27: Des cellules occasionnelles avec des noyaux hyperchromatiques élargis sont présentes dans ce domaine.

Figure 28: Expression de la calcitonine. Les cellules tumorales sont diffusément positives.

Figure 29: Expression de la chromogranine. Les cellules tumorales sont diffusément positives.

Figure 30: Expression de la synaptophysine. Les cellules tumorales sont diffusément positives.

Figure 31: Un follicule piégé démontre une forte expression du TTF-1; Dans le carcinome médullaire environnant, seules les cellules, de souche folliculaire, dispersées sont fortement colorées.

Figure 32: Quand rechercher une mutation du gène *RET*.

LISTE DES TABLEAUX:

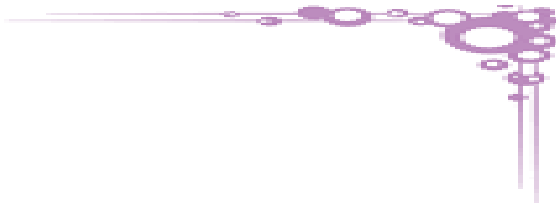
Tableau 1:Répartition de sex-ratio selon différentes études.

Tableau 2:Phénotypes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2).

Table 3: Classification TNM des CMT édition 2010.

Tableau 4: Classification des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).

Tableau 5: Recommandations de prise en charge selon la classification de risque de l'ATA.



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ÉTUDE PRATIQUE	3
MATERIELS	4
1. Type de travail	4
2. Collecte des cas.....	4
3 - Difficultés rencontrées lors de la collecte des cas.....	8
RESULTATS	9
ETUDE DESCRIPTIVE	10
1. Les données épidémiologiques	10
2. Les données cliniques.....	11
3. Les examens paracliniques	12
4. Traitement.....	13
5. Les données anatomo-pathologiques	14
5.1. Examen cytologique.....	14
5.2. Les données macroscopiques.....	14
5.3. Les données microscopiques	15
5.4. Le stade.....	19
5.5. Immunohistochimie.....	20
ÉTUDE THEORIQUE ET DISCUSSION	21
I. RAPPEL ANATOMIQUE	22
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE	24
III. L'HISTORIQUE	26
IV. RAPPELS	27
A. Définition	27
B. Origine embryologique.....	27
C. Organisation anatomique	29
D. Fonction	30
V. EPIDEMIOLOGIE	31
1. Fréquence.....	31
2. L'âge.....	31
3. Le sexe	32
4. Facteurs de risque.....	32
4.1Génétique de prédisposition	33
4.1.1Néoplasies endocriniennes multiples de type 2: NEM2	33

4.1.1.1Epidémiologie	33
4.1.1.2Phénotypes de la NEM2	33
4.1.1.4Génétique des NEM2	34
VI. DONNEES CLINIQUES	38
1. Circonstances cliniques de diagnostic	38
1.1syndrome tumoral	38
1.2 Les adénopathies cervicales	39
1.3 Les métastases viscérales	40
1.4 Les associations lésionnelles	41
2. Formes cliniques	42
2.1 Les formes sporadiques	42
2.2 Les formes familiales	42
VII. DONNEES RADIOLOGIQUES.....	43
1. Échographie	43
2. Scintigraphie	44
3. Radiographie thoracique.....	44
4. Bilan d'extension	44
4.1. Echographie cervicale	45
4.2. Scannner cervico-thoraco-abdominal	45
4.3. IRM hépatique	47
4.4. Scintigraphie osseuse et IRM du squelette axial	47
4.5. PET-scan.....	48
VIII. DONNEES BIOLOGIQUES	49
1. La Calcitonine.....	49
1.1Valeur de la calcitoninémie de base	49
1.2Tests de stimulation de la calcitonine	50
2. Antigène carcino-embryonnaire	51
3. Procalcitonine, katacalcine et CGRP	52
4. Bilan à la recherche de NEM II:	52
IX. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	53
1-Moyens d'étude	53
1-1 .Prélèvements	53
2-Techniques d'études	59
2-1 Etude macroscopique	59
2-2 Etude microscopique.....	60
2-2-1 : Technique.....	60
2-2-2 : Examen proprement dit.....	62

2-3 .Histochimie	63
2-4.Immunohistochimie	63
2-4-1 Technique	64
2-4-2 Marqueurs utilisés	66
2-5 Etude au microscope électronique	70
X. ETUDE ANALYTIQUE ANATOMO-PHATOLOGIQUE.....	71
1- Aspect cytologique	71
2-Macroscopie	72
3-Microscope	73
4-Immunohistochimie	78
5-Microscopie électronique.....	78
6-Diagnostic différentiel anatomo-pathologique	79
XI. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	82
1. Stade de la maladie au moment du diagnostic	82
2. Valeurs de la calcitonine	84
3.Âge et sexe.....	85
4. Mutations impliquées.....	85
XII. TRAITEMENT DU CMT.....	87
1-La chirurgie	87
1.1-Traitement curatif	87
1.2-Traitement préventif	88
2-Les chimiothérapies conventionnelles.....	89
3-La radiothérapie externe	90
4-Thérapies ciblées	90
XIII. SURVEILLANCE	93
A. Cancer médullaire de la thyroïde	93
B. Phéochromocytome	94
C. Hyperparathyroïdie primaire.....	94
CONCLUSION	95
RESUMES	98
REFERENCES	102



Introduction

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), dérivé des cellules C ou cellules para-folliculaires, est un cancer rare représentant moins de 5 % des cancers de la thyroïde avec une incidence annuelle en France estimée à 1/14 300 cas.

Le CMT peut être sporadique (75 % des cas) ou être héréditaire. La quasi-totalité des CMT héréditaires sont associés à une mutation germinale activatrice du protooncogène RET, et la recherche de mutation germinale RET est indiquée chez tout patient atteint de CMT, même en l'absence d'antécédents familiaux connus. Deux syndromes autosomiques dominants sont responsables de CMT héréditaires : la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM 2A) et la NEM 2B.

Le diagnostic de ces tumeurs est basé sur l'étude histologique couplée à une étude immunohistochimique.

Le pronostic du CMT est bon lorsqu'il est opéré à un stade précoce, intra-thyroïdien. En revanche, la survie à cinq ans des patients avec métastases à distance est de 40 %. La diffusion métastatique du CMT est le plus souvent ganglionnaire cervicale puis médiastinale, hépatique, pulmonaire et osseuse.

A travers cette étude, qui a porté sur 6 cas de CMT répertoriés et diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, nous discuterons :

- le profil épidémiologique,
- les aspects cliniques et paracliniques,
- les aspects anatomo-pathologiques,
- les aspects évolutifs et pronostiques et
- les actualités thérapeutiques.



Étude pratique

MATERIELS:

1. Type de travail :

Notre travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de CMT colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de RABAT sur une période de 5 ans s'étalant de janvier 2011 à Décembre 2015. Il a donc été inclus dans l'étude 6 patients atteints de CMT confirmés histologiquement.

Ce travail est une étude descriptive des CMT. Il s'intéresse aux aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et évolutifs de ces tumeurs.

2. Collecte des cas:

Au cours de la période d'étude, nous avons colligés 6 cas de carcinome médullaire de la thyroïde. L'ensemble des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir :

- Des comptes-rendus histopathologiques du service d'anatomie pathologique de l'hôpital Avicenne.
- Des fiches de référence adressées avec les prélèvements.
- Des dossiers d'hospitalisation au service de chirurgie A et de chirurgie C de l'hôpital Ibn Sina.

Une fiche d'exploitation a été mise au point et dument remplie. La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2013.

Pour chaque patient ont été relevés les renseignements suivants :

- Epidémiologiques : L'âge et le sexe.

- Cliniques :
 - Les antécédents personnels.
 - Les antécédents familiaux.
 - Les signes cliniques.
- Paracliniques :

Les données biologiques.

Les données radiologiques (échographie et scanner).

- Anatomopathologiques :

La description macroscopique

Les données histologiques

Le profil immunohistochimique.

- Le traitement et l'évolution des patients.

FICHE D'EXPLOITATION

- Numéro d'anapath :
- Numéro d'hospitalisation :
- Le sexe du patient :
- L'âge du patient :
- Nouveau cas: Récidive:
- Les antécédents personnels du patient :
 - | phéochromocytome
 - | Autres :
- Les antécédents familiaux du patient:
 - ✓ pathologie thyroïdienne
 - ✓ pathologie surrénalienne
- Les signes cliniques :
 - ✓ Tuméfaction cervicale:
 - ✓ Signes de dysthyroïdie :
 - ✓ Signes de compression:
 - ✓ Atteinte ganglionnaire :
- Résultats anatomopathologiques :
 - Macoscopie : Localisation :
 Taille :
 Aspect:
 Nombre
 - Microscopie : Cellules:
 Stade histologique:

- Données immunohistochimiques :
- Bilan biologique :
 - Bilan thyroïdien :
 - Taux de calcitonine :
- Bilan radiologique :
 - ✧ Echographie cervicale :
 - ✧ Scanner cervico-thoraco-abdominale :
- Le diagnostic final :
- Traitement :
 - Chirurgie thyroïdienne :
- Évolution :

Figure 1:Fiche d'exploitation

3 - Difficultés rencontrées lors de la collecte des cas:

- Manque de renseignements cliniques sur les fiche d'envoi pour l'examen anatomo-pathologique.
- Dossiers médicaux inexistantes et incomplets.
- Description incomplète des aspects histologiques et des données de l'immunohistochimie sur les comptes rendus anatomo-pathologiques délivrés aux patients.



Résultats

ETUDE DESCRIPTIVE:

1. Les données épidémiologiques:

➤ L'âge:

Parmi les 6 cas étudiés, l'âge de 2 patients n'a pas été mentionné.

L'âge des patients de notre série varie entre 22 ans et 43 ans avec un âge moyen de 34,25 ans.

➤ Le sexe:

Parmi les 6 cas étudiés, il y a 4 femmes (66,6%) et 2 hommes (33,3%) et le sexe ratio F/H est de 2.

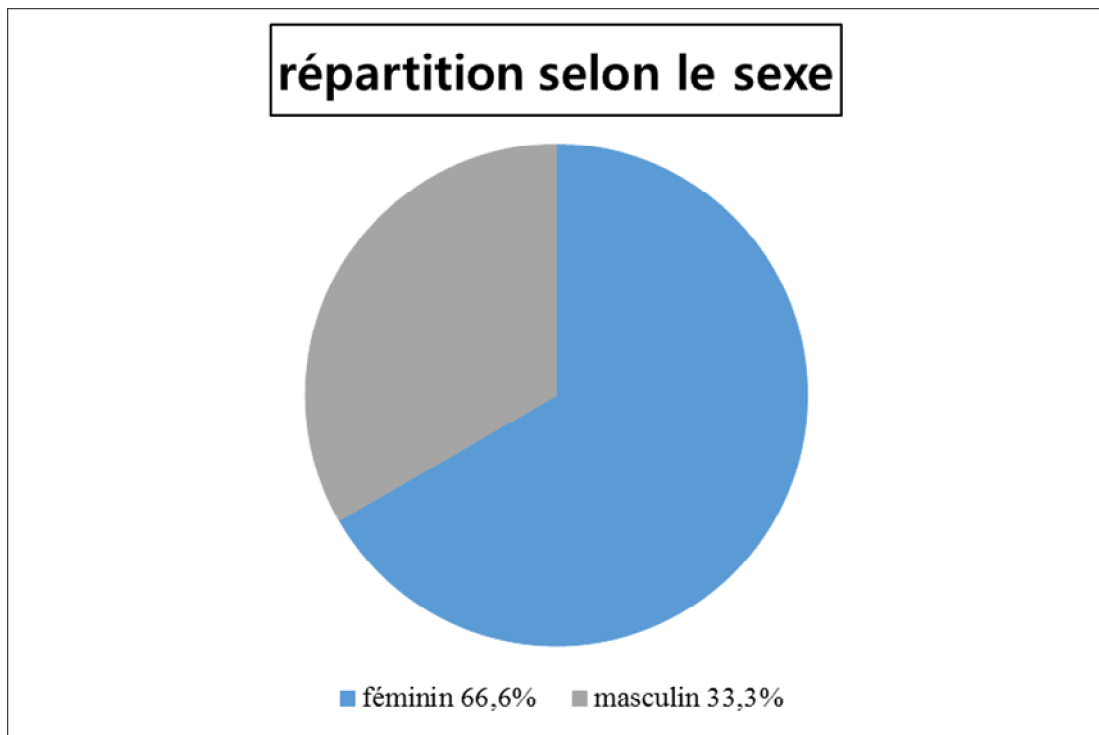


Figure 2: Répartition des cas selon le sexe.

2. Les données cliniques:

➤ Antécédents:

Les antécédents ont été précisés chez 4 patients (66,6% des cas).

✓ Antécédents personnels:

Une patiente avait comme antécédent un phéochromocytome droit pour lequel elle a bénéficié d'une surrenalectomie le 27/02/2014.

Deux patients ont été opérés à 2 reprises pour pathologie thyroïdienne non documentée.

✓ Antécédents familiaux:

Une patiente avait un frère opéré pour pathologies surrénaliennes et thyroïdienne non documentées, et un patient avait un frère et une sœur suivis pour pathologie thyroïdienne non documentée.

➤ Les symptômes:

Les signes cliniques n'ont pas été mentionnés chez 2 patients parmi les 6 explorés.

Une tuméfaction cervicale antérieure était retrouvée dans 50% des cas. Des signes de dysthyroïdie et une dyspnée étaient retrouvés chez un malade ainsi que des adénopathies cervicales. Aucun flush syndrome n'a été rapporté.

3. Les examens paracliniques:

➤ Données biologiques:

Les données biologiques étaient disponibles chez 4 patients parmi les 6 cas étudiés.

Le bilan thyroïdien était normal dans 3 cas. Une hypothyroïdie était constatée chez un seul malade.

Le taux de calcitonine était déterminé et élevé (1800 ng/l) chez un malade.

➤ Données radiologiques

✓ Echographie:

L'échographie cervicale, réalisée pour 50% des malades, a objectivé un goitre hétéronodulaire et des adénopathies latéro-cervicales chez deux patients (33,3% des cas). Une récurrence nodulaire thyroïdienne était retrouvée chez 16,6% des cas soit un patient.

✓ TDM:

Le scanner était réalisé chez 2 patients parmi les 6 explorés.

Un patient a réalisé une TDM cervico-thoracique qui a montré un goitre multihétéronodulaire plongeant dans le médiastin antéro-supérieur compressif, des adénopathies cervico-médiastinales, des localisations secondaires pulmonaires et osseuses et un nodule mammaire.

L'autre patient a réalisé une TDM cervico-thoraco-abdominale qui a révélé une récurrence locale et ganglionnaire cervico-médiastinale gauche avec thrombose de la veine jugulaire interne homolatérale.

4. Traitement:

La chirurgie: une thyroïdectomie totale a été réalisée chez 2 patients (33,3% des cas), une tumorectomie chez 2 patients (33,3%), une lobectomie gauche chez un seul patient (16,6%) et pour 16,6% des cas, soit un patient, l'intervention n'a pas été mentionnée. Le cas étant adressé pour complément immunohistochimique afin de confirmer le diagnostic

Le curage ganglionnaire: le curage médiastino-récurrentiel bilatéral a été réalisé chez 2 patients soit 33,3% des cas, un curage carotidien gauche et sus-claviculaire chez un patient (16,6%) et chez 3 patients (50%) le type du curage n'a pas été mentionné. Le cas étant adressé pour complément immunohistochimique afin de confirmer le diagnostic

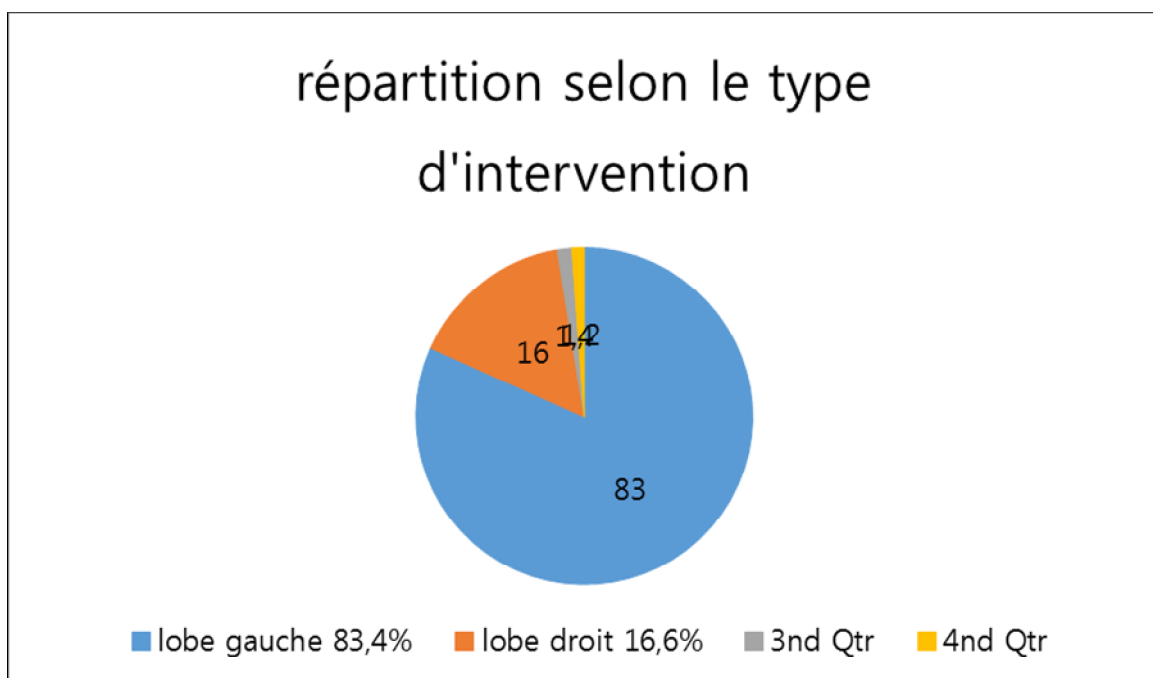


Figure 3: répartition des cas selon le type d'intervention.

5. Les données anatomo-pathologiques:

5.1. Examen cytologique:

Il n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

5.2. Les données macroscopiques:

➤ Localisation de la lésion:

Parmi les 5 dossiers explorés, les nodules se situaient au niveau du lobe gauche dans 4 cas et au niveau du lobe droit dans un cas.

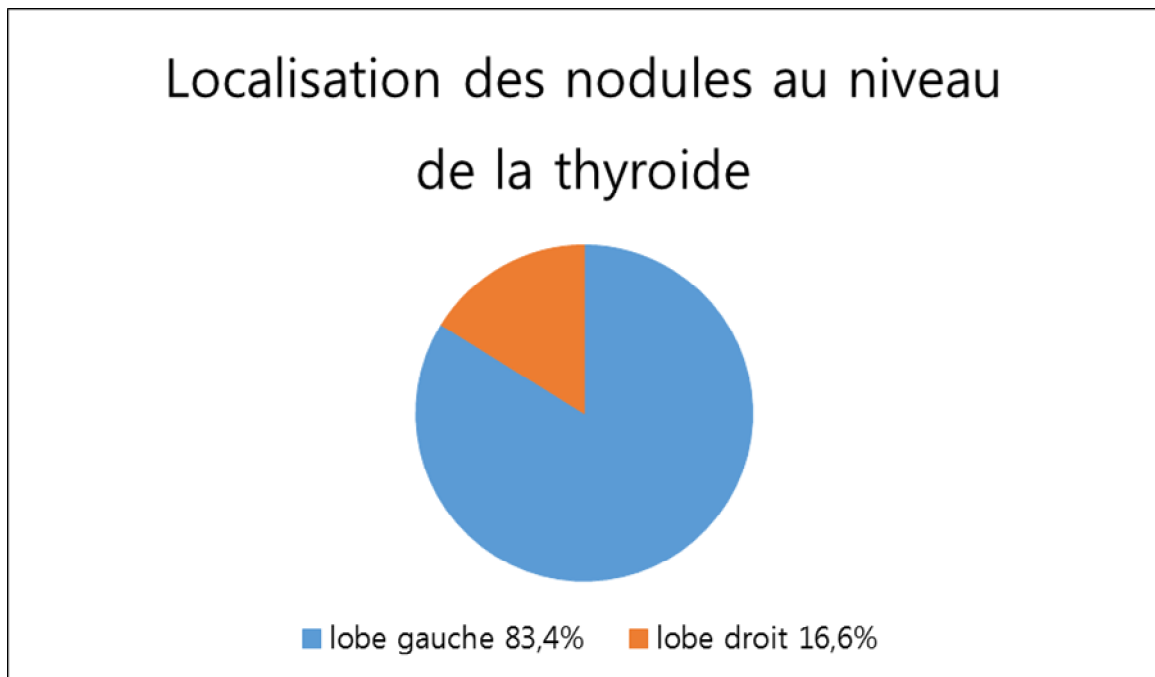


Figure 4: Localisation des nodules au niveau de la thyroïde

➤ **Taille:**

La taille des nodules des 5 patients étudiés variait de 1,2cm à 7,5cm avec une taille moyenne de 4,35cm.

➤ **Aspect:**

L'aspect des nodules était mentionné chez 4 patients parmi les 6 explorés. Toutes les tumeurs avaient un aspect blanc-grisâtre et une consistance ferme. Un nodule était mal limité et non encapsulé.

➤ **Nombre:**

Parmi les 5 dossiers explorés, 4 patients avaient des nodules multiples et un patient avait un nodule unique.

5.3. Les données microscopiques:

La prolifération tumorale était faite d'amas, d'îlots et de massifs de cellules tumorales dans 83,3% des cas dont un cas présentait des cellules rondes et polygonales. La variante oncocytaire était observée dans 2 cas soit 33,3% des patients. Le stroma est fibro-hyalin dans 83,3% des cas et comportait des dépôts amyloïdes positifs au rouge Congo dans 2 cas (33,3% des patients).

Les embols vasculaires étaient absents dans 100% des cas.

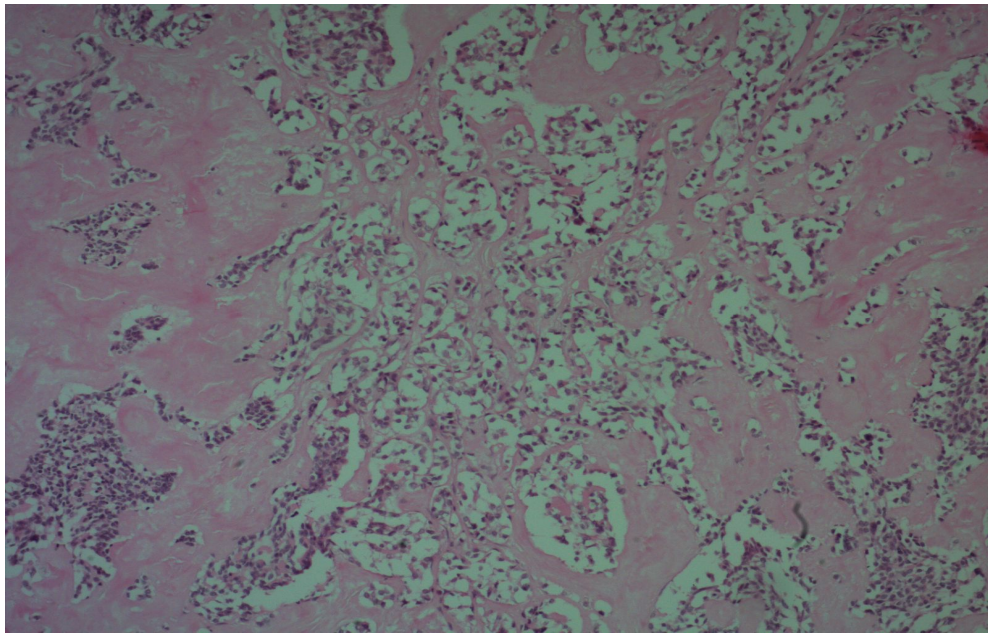


Fig 5 : Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx10) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

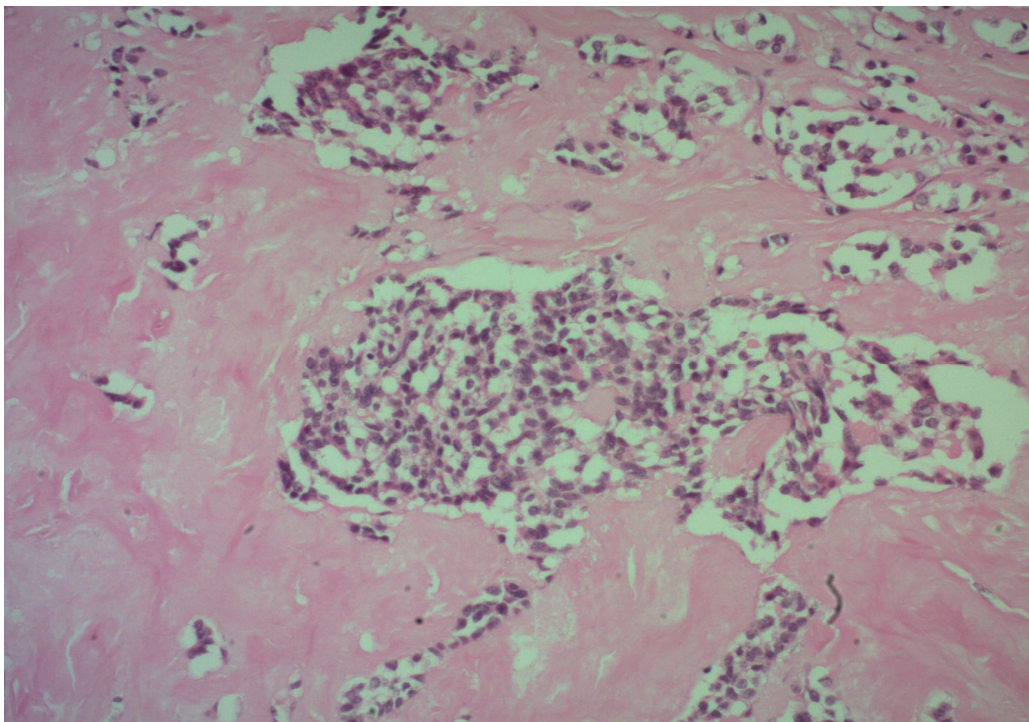


Fig 6 : Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx20) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

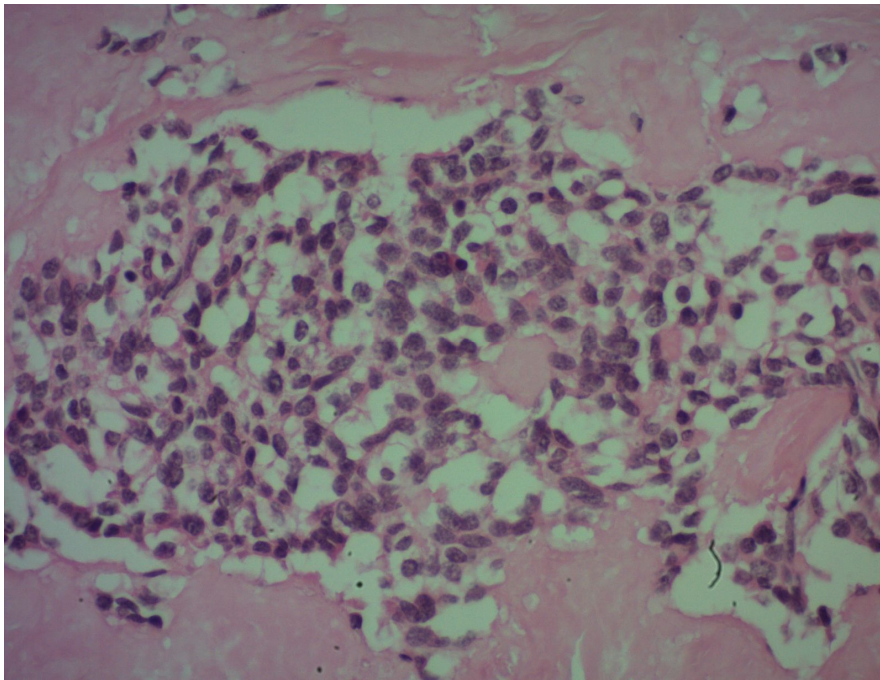


Fig 7: Carcinome médullaire dans sa forme classique (HEx40) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina)

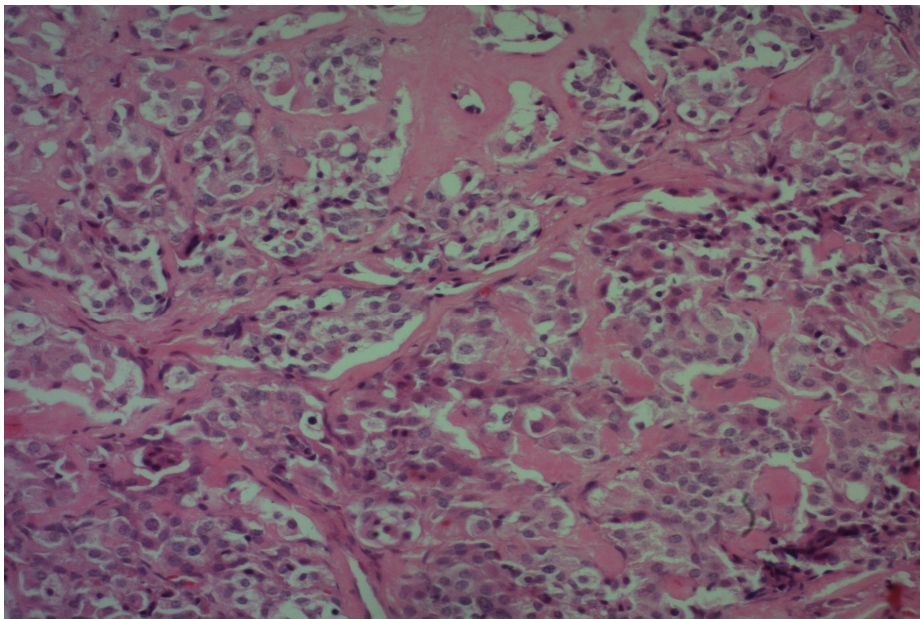


Fig 8 : carcinome médullaire dans sa variante oncocyttaire (HEx 10) (Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

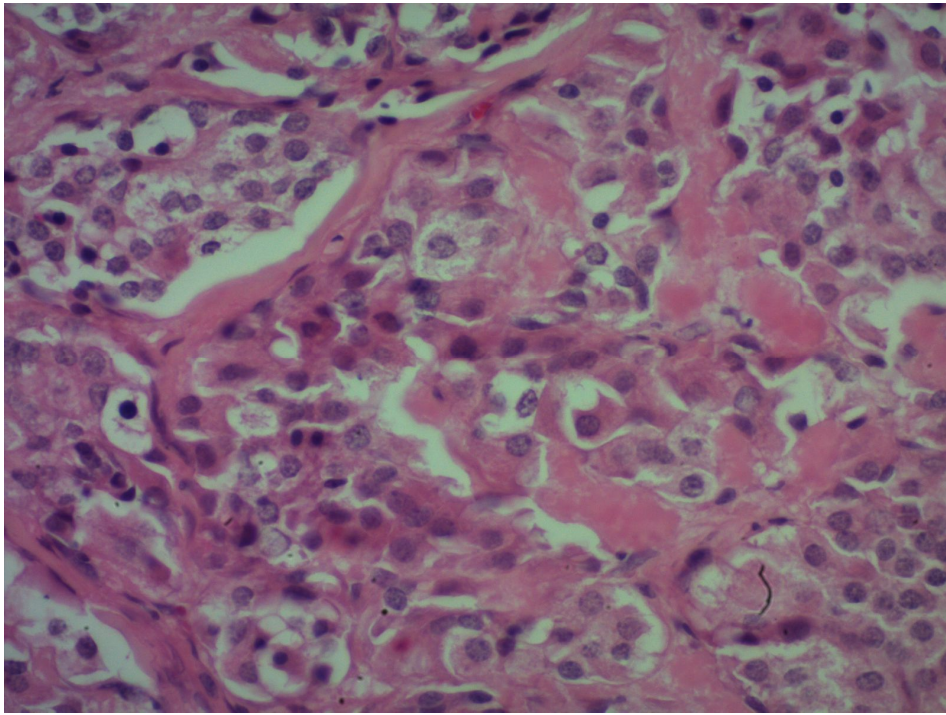


Fig 9: carcinome médullaire dans sa variante oncocytaire (HEx 40)
(Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

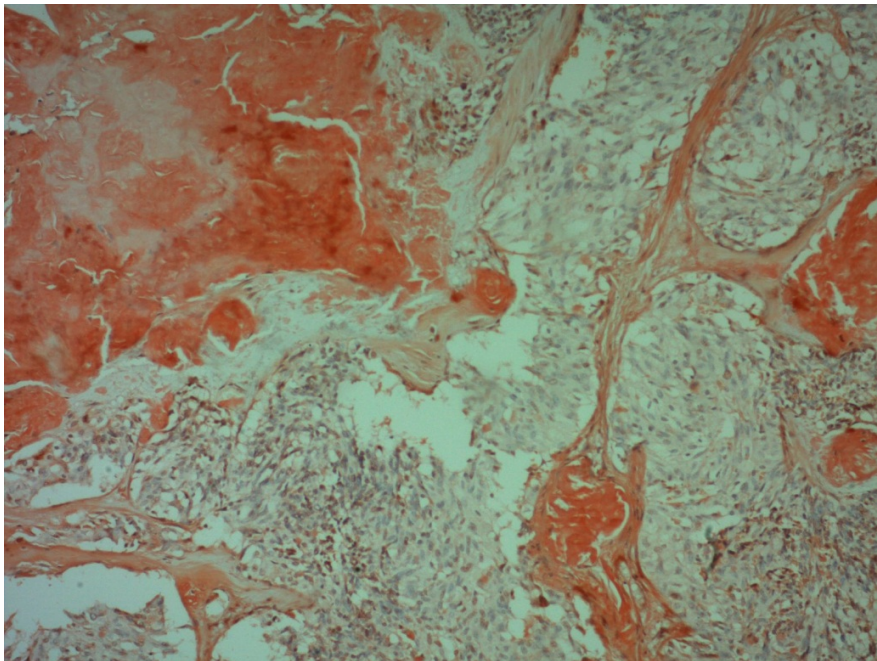


Fig 10: Dépôts amyloïdes objectivés à la coloration du Rouge Congo
(Laboratoire central d'anatomie pathologique IBN Sina).

5.4. Le stade:

La tumeur est classée pT1 dans 20% des cas, pT2 dans 40% des cas et pT3 dans 40% des cas.

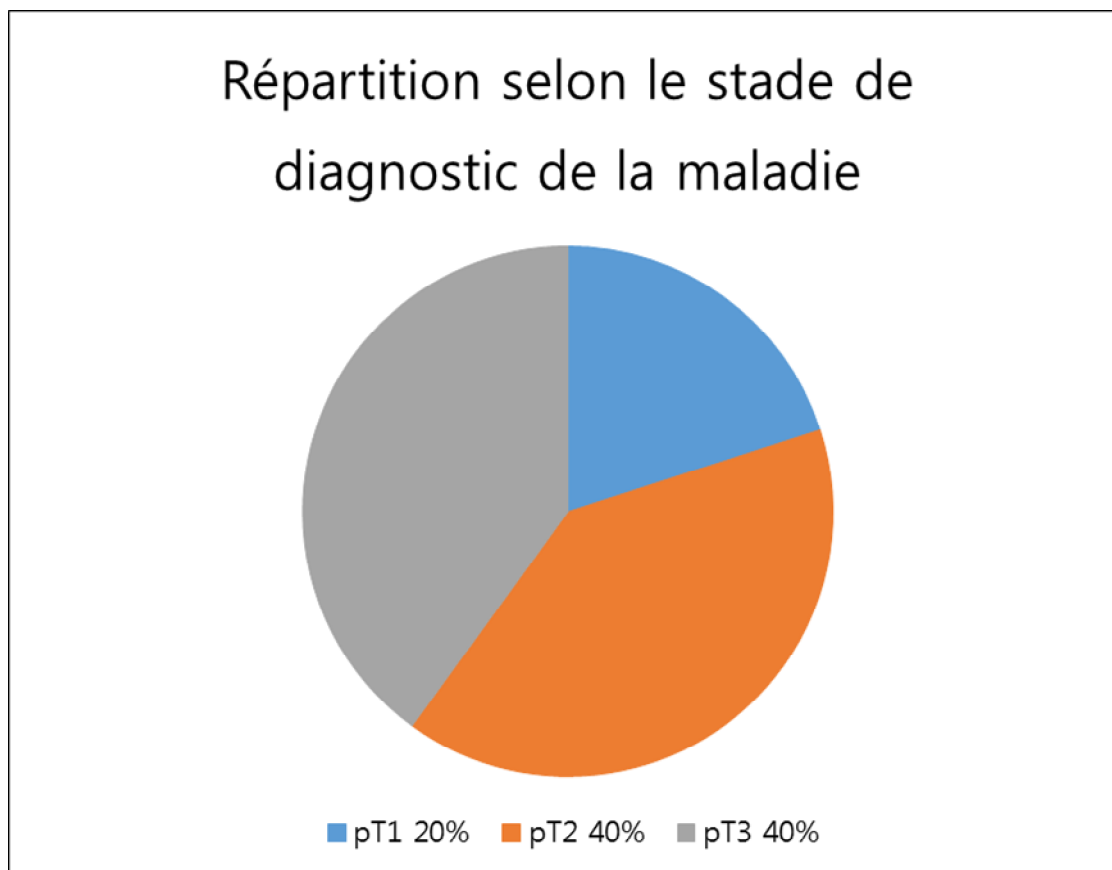


Figure 12: Répartition des cas selon le stade de diagnostic de la maladie.

5.5. Immunohistochimie:

Les données immunohistochimiques n'ont été mentionnées que chez un seul malade et ont montré un marquage positif des cellules tumorales à l'anticorps anticalcitonine et un marquage de moins de 5% à l'anti-ki-67.

Évolution:

On connaît l'évolution d'un seul patient qui après un an et demi de l'intervention avait réalisé une TDM-TAP montrant des localisations secondaires ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires et osseuses associées à un nodule mammaire dont la détermination de la nature bénigne ou maligne n'était pas précisée dans le dossier clinique.

*Étude théorique
et discussion:*

I. RAPPEL ANATOMIQUE:

La thyroïde est une glande située sur la face antérieure du cou, en avant de la trachée (entre les 2ème et 3ème anneaux trachéaux), se composant de **deux lobes** situés de part et d'autre du larynx, reliés par une partie intermédiaire appelée **isthme** (Figure 13). Elle est limitée par une capsule conjonctive avasculaire, projetant au niveau intra-glandulaire des septas fibreux qui délimitent des lobules et est alimentée par l'artère thyroïdienne supérieure et l'artère thyroïdienne inférieure. Le parenchyme thyroïdien est très vascularisé et le drainage lymphatique est ispilatéral, indépendant pour chaque lobe. Les glandes parathyroïdes (sources physiologiques de parathormone PTH), se situent généralement aux quatre pôles thyroïdiens [1,2].

Chez l'adulte, en situation physiologique normale, cette glande est imperceptible, mesurant entre 6 et 8 centimètres de hauteur et pèse moins de 20 grammes.

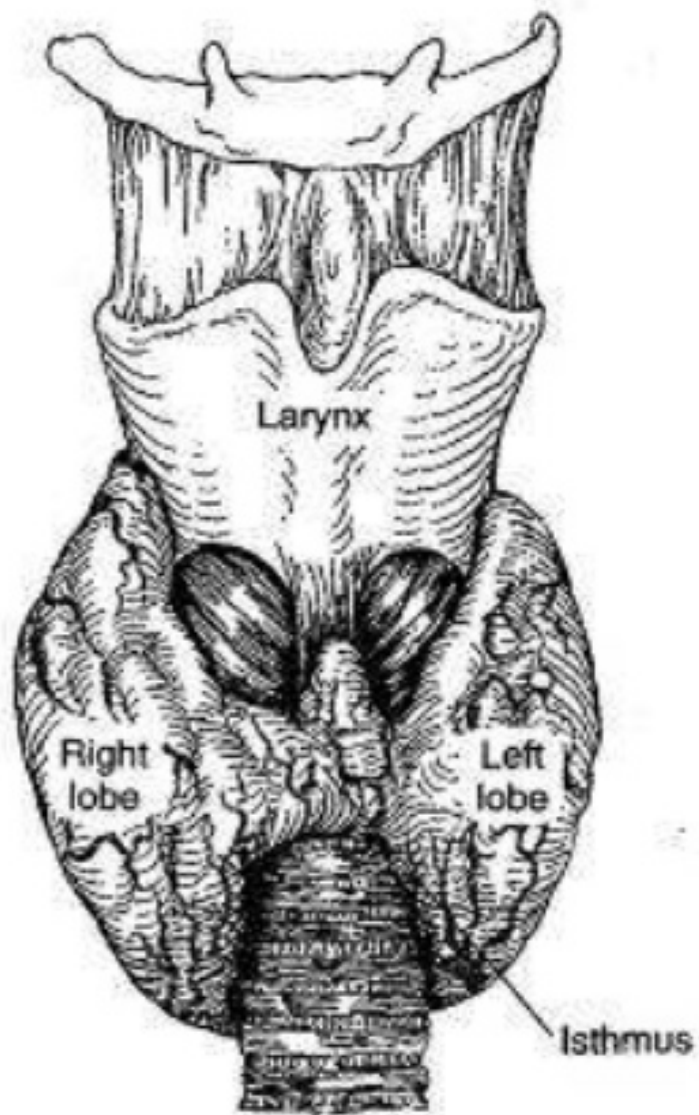


Figure 13: Vue antérieure de la thyroïde.

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE:

La thyroïde est une glande endocrine constituée de deux types cellulaires, les cellules vésiculaires, majoritaires au sein du parenchyme thyroïdien (>99.9%) et les cellules C.

Les cellules vésiculaires, encore appelées cellules folliculaires ou thyrocytes sont organisées en follicules thyroïdiens, unité structurale et fonctionnelle de la thyroïde, formés d'une monocouche de cellules délimitant une cavité centrale contenant la colloïde. Les thyrocytes assurent la production des hormones thyroïdiennes impliquées dans la régulation de nombreuses fonctions touchant le métabolisme, la croissance et le développement [3].

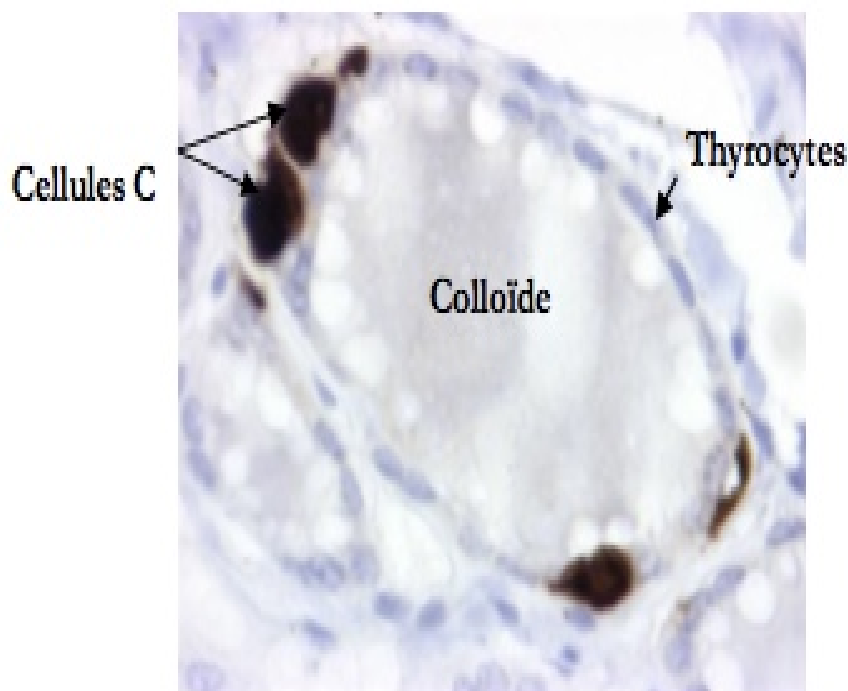


Figure 14 : Cellules C au sein d'un follicule thyroïdien, identifiées par l'immunomarquage de la calcitonine. Cas d'une hyperplasie des cellules C. Photographie du Dr Bernard Caillou.

Les cellules C ne représentent que 0.1% du parenchyme thyroïdien et sont retrouvées principalement de façon isolée ou par groupe de trois. Elles sont localisées dans le follicule thyroïdien entre la lame basale et les thyrocytes, principalement au niveau de la jonction du tiers-moyen et du tiers-supérieur de chaque lobe thyroïdien. Elles présentent un noyau pâle, un cytoplasme clair à aspect granuleux et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. De forme polygonale, leur diamètre peut atteindre jusqu'à 40µm. Il est important de noter que leur rareté et leur dissémination au sein de la thyroïde rend très difficile leur isolement et leur mise en culture primaire.

III. L'HISTORIQUE :

En 1951: Horn a décrit et illustré ce qu'on appelle maintenant le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) [4].

En 1959: Hazard et collègues [5] ont rapporté 21 cas de «cette forme de carcinome thyroïdien médullaire ou solide» et ont recommandé de le reconnaître comme une entité clinicopathologique distincte [6].

En 1966: Williams a suggéré qu'il était dérivé des “cellules C” ou cellules parafolliculaires de la thyroïde productrices de calcitonine [7].

En 1968: les chercheurs ont montré de manière concluante que les CMT exprimaient la calcitonine [8,9].

IV. RAPPELS : CELLULE NEUROENDOCRINE.

A. Définition :

La notion de cellule neuroendocrine, ou neuroendocrinocyte, englobe de nombreuses cellules possédant des caractéristiques communes avec les neurones.

Toutes les cellules neuroendocrines, présentent ces caractéristiques générales :

- production et sécrétion régulée de monoamines et ou de peptides aussi fabriqués dans le système nerveux où ils servent de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs.
- Expression de certaines protéines (CgA, synaptophysine, etc) présentent également dans les neurones.

Livre Histologie :Lullmann-Rauch

B. Origine embryologique :

L'origine embryonnaire des cellules endocrines a longtemps été discutée. Durant de nombreuses décennies, la conception dominante prétendait que les cellules du système endocrinien diffus dérivait de précurseurs issus de la crête neurale qui migraient vers leur localisation définitive.

Les cellules endocrines des tissus périphériques étaient alors regroupées dans un système commun, appelé APUD. Cette ancienne conception est désormais abandonnée et l'essor de l'embryologie et de la biologie a permis de préciser l'origine embryonnaire des cellules endocrines.

En réalité, même si certaines cellules endocrines dérivent effectivement de la crête neurale (cellules de la médullo-surrénale ou cellules para-folliculaires de la thyroïde par exemple), la plupart se forment sur place et proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales environnantes (Montuenga et al. 2003).

La différenciation endocrine à partir des précurseurs souches va impliquer différents facteurs selon l'organe considéré mais le schéma général reste identique et suit trois grandes étapes successives :

- l'émergence du précurseur commun à l'ensemble des cellules endocrines de l'organe en réponse à l'induction d'un facteur de transcription spécifique (Gradwohl et al. 2000; Wang et al. 2009).
- l'émergence des précurseurs des différentes lignées endocrines présentes au sein de l'organe, cette étape dépend de l'activation séquentielle de plusieurs facteurs de transcription.
- la différenciation terminale des cellules endocrines en cellules spécialisées, étape elle-même contrôlée par différents facteurs spécifiques.

C. Organisation anatomique:

Les cellules neuroendocrines sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme

Elles forment :

- des organes ou des parties d'organes :
 - Hypothalamus.
 - Antéhypophyse.
 - Médullosurrénale.
 - Parathyroïdes.
- des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe :
 - Pancréas endocrine.
- un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe :
 - Thyroïde.
 - Tube digestif.
 - Poumon.
 - Thymus.
 - Arbre urinaire.
 - Appareil génital.
 - Hypothalamus

D. Fonction :

La propriété intrinsèque d'une cellule endocrine est de synthétiser, puis de sécréter une ou plusieurs hormones.

Une hormone est un médiateur chimique qui possède des propriétés fondamentales :

- Elle agit de manière sélective sur des cellules cibles spécifiques.
- Son effet est médié par sa fixation sur un ou des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules cibles.
 - Sa fixation engendre la stimulation du récepteur qui va modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétrocontrôle négatif sur la production de l'hormone. (these lyon)

V. EPIDEMIOLOGIE:

1. Fréquence:

Les carcinomes médullaires thyroïdiens sont des tumeurs malignes assez rares, qui représentent moins de 6% des cancers de la thyroïde (cette fréquence de diagnostic est similaire aux cancers thyroïdiens peu différenciés et anaplasiques), soit 1% de l'ensemble des cancers.

Globalement, les taux d'incidence du CMT n'ont pas changé de façon significative depuis la fin des années 70 et restent très faibles, notamment autour de 0.3/100 000 en France [10,11].

L'incidence du CMT en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe quant à elle entre 1 et 2% [12].

2. L'âge:

L'incidence la plus élevée est observée entre 45 et 65 ans [13].

L'âge des cas dépistés après enquête familiale est moins élevé: **20 à 30 ans pour les NEM de type 2A et de 1 à 10 ans pour les NEM de type 2B.**

Une étude réalisée en France au CHRU de Lille a retrouvé une moyenne d'âge de 54 ans [14]. Ceci est discordant avec les données de notre série où l'âge des patients variait entre 22 ans et 43 ans avec une moyenne d'âge de 34,2 ans.

3. Le sexe:

Toutes les études antérieures montrent une égalité d'atteinte homme femme avec un sexe ratio proche de 1. L'étude de MODIGLIANI a montré une légère prédominance féminine avec une incidence de 54% pour les femmes. [15,16]

Dans notre étude, 2 cas (33,3%) étaient survenus chez l'homme et 4 cas chez la femme (66,6%) soit un sex-ratio femme /homme de 2 ce qui est concordant avec les données de la littérature. [17,18]

Tableau 1: Répartition de sex-ratio selon différentes études [17,18]

Etudes	Sex- ratio
Notre série	2
Service de médecine nucléaire, CHU T. Damerdj, Tlemcen, Algérie (N.E.H. Khelil a, *) [2]	2
Expérience service CHU Casablanca (A. Farouqi (Dr) *) [1]	2.7

4. Facteurs de risque:

Le principal facteur de risque, largement reconnu, est la prédisposition génétique et contrairement aux cancers de souche folliculaire, le CMT n'est lié ni à une carence ou surcharge iodée, ni à une exposition aux radiations ionisantes [19].

4.1Génétique de prédisposition:

4.1.1Néoplasies endocriniennes multiples de type 2: NEM2

La NEM2 est un syndrome néoplasique caractérisé par la survenue d'un CMT, d'un phéochromocytome et, dans une variante, d'une hyperparathyroïdie primitive.

4.1.1.1Epidémiologie:

La prévalence de l'ensemble des variantes est estimée à environ 1/35 000. Des trois variantes de NEM2, le type 2A (NEM2A) représente 60% des cas, le CMT familial (CMTF) représente 35% des cas et le type 2B (NEM2B) représente 5% des cas (figure 15). Elle est de transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

4.1.1.2Phénotypes de la NEM2

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 (Tableau 2) qui ont pour constante la présence d'un CMT [20, 21, 22] :

- la NEM2A (syndrome de Sipple), est la forme la plus fréquente (60 % des NEM2). Elle associe un CMT, un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées, lichen amyloïde, peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce [23] ;
- la NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2), associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan et une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival). L'hyperparathyroïdie est ici absente ;

- le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Dans notre série, nous avons rapporté le cas d'une patiente associant un CMT et un phéochromocytome sans hyperparathyroïdie avec un antécédent d'une pathologie thyroïdienne et surrénalienne non documentée, et chez qui l'étude génétique n'a pu être réalisée pour distinguer entre une NEM 2A et une NEM 2B.

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 2: Phénotypes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2)

4.1.1.4Génétique des NEM2

La NEM2 est en soi un modèle de tumorigenèse puisque c'est le seul cancer héréditaire connu lié à la mutation germinale dominante d'un proto-oncogène : RET.

Le gène *RET*, (60 kilobases, 21 exons), situé sur la région péricentromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. 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 [24,25].

NEM2 et mutations de RET: corrélations phénotype-génotype

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

Le phénotype NEM2B est associé dans environ 97 % des cas à une mutation de *RET* dans la région du gène codant pour le domaine intracellulaire du récepteur tyrosine kinase (codon 918, exon 16) et dans moins de 5 % des cas dans l'exon 15 (codon 883) (*Fig. 15*) [26].

Les mutations associées au phénotype NEM2A siègent majoritairement dans l'exon 11 (codon 634), les mutations dans l'exon 10 (codons 609-611-618-620) étant retrouvées dans 15–20 % des cas.

D'autres types de mutations situées dans les exons 10 et 11 et 13–15 ont été rattachés à la NEM2A dans un nombre de cas restreints [27,28].

La présence d'un phéochromocytome dans la NEM2A est associée à un génotype particulier : dans un travail rétrospectif sur des sujets génétiquement à risque, 28 % des patients porteurs d'une NEM2B et 21 % porteurs d'une NEM2A avec mutation dans les exons 10 et 11 (codon 634) ont développé un phéochromocytome au cours d'un suivi respectif de 15,8 et 24,7 ans, contre seulement 3 % des patients NEM2A avec mutations dans les exons 13–15 avec un recul de 33,3 ans [29].

L'hyperparathyroïdie de la NEM2A est également associée à un génotype particulier : mutation de *RET* dans l'exon 11 au codon 634 [27,30]. Le lichen amyloïde peut s'observer dans certaines familles NEM2A, et est associée à un génotype spécifique: incidence de 36 % pour la mutation de *RET* au niveau du codon 634 [23].

Le phénotype FMTC est associé dans 40 % des cas à des mutations de *RET* situées dans les exons 10 et dans 60 % des cas dans les exons 14 (codons 804 et 844) puis 13 (codons 768, 790, 791) et 15 (codon 891) [31]. Les FMTC avec mutation dans les exons 13–15 ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques avec une pathologie des cellules C d'apparition en règle plus tardive (30–50 ans) [32, 33,34]. Le phénotype FMTC est également associé à des doubles mutations de *RET* et se caractérise dans ces cas par une agressivité du CMT supérieure à celle rencontrée dans chacune des mutations isolées [35]. Des mutations de *RET* dans l'exon 8 (duplication codon 533) ont été rapportées dans un nombre faible de familles [36].

Parmi les 6 cas étudiés dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une étude génétique.

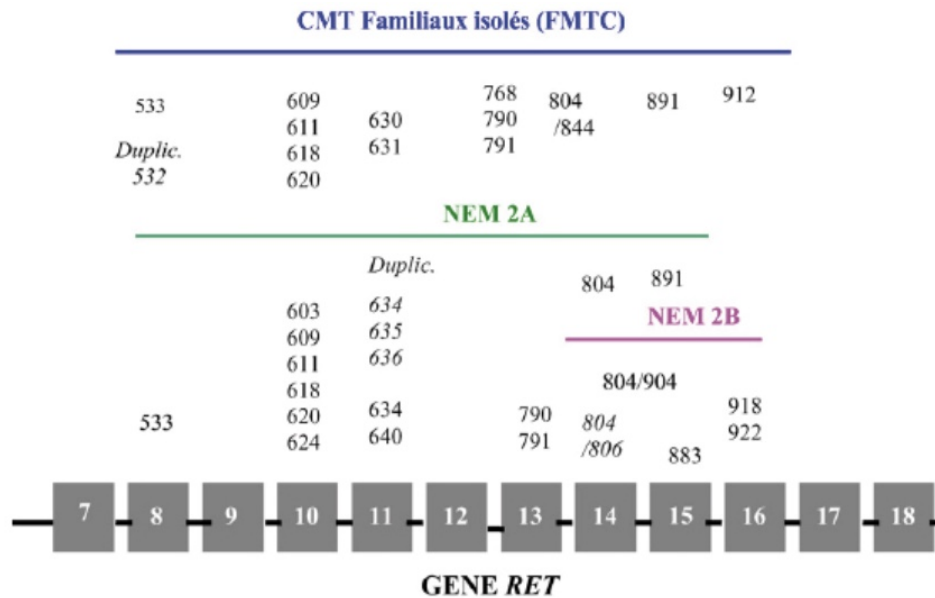


Figure 15: Mutations (non exhaustives) du proto-oncogène RET décrites dans les néoplasies endocriniennes multiples : NEM2A, NEM2B et FCMT.

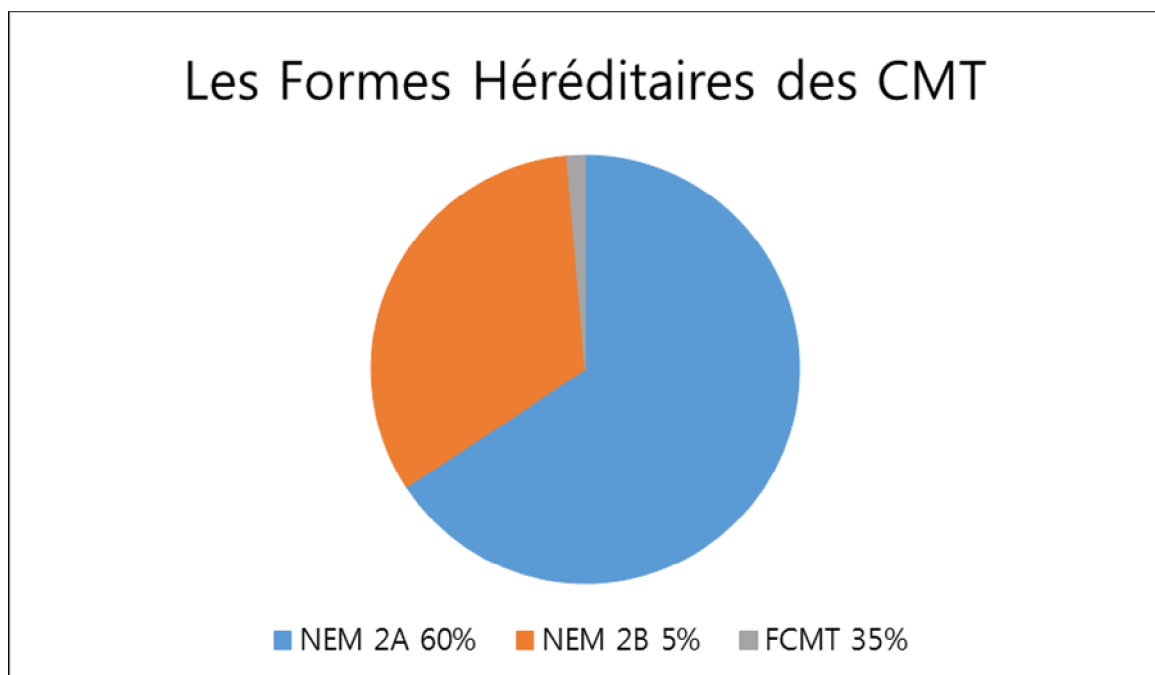


Figure 16: Formes héréditaires des CMT

VI. DONNEES CLINIQUES:

1. Circonstances cliniques de diagnostic:

Le CMT peut se présenter selon deux modalités soit sous une forme apparemment sporadique, soit dans le cadre de l'enquête génétique dans les familles.

1.1syndrome tumoral:

Elle peut se révéler sous quatre aspects:

- Nodule thyroïdien bien limité, siégeant plus volontiers à la jonction tiers moyen-tiers supérieur d'un lobe thyroïdien, de consistance ferme voire dure.
- Hypertrophie thyroïdienne diffuse de volume modéré et bosselée, des formations nodulaires multiples et bilatérales (apanage des formes familiales), ou présentant seulement une induration localisée avec parfois une sensibilité douloureuse à la palpation
- Grosse tumeur thyroïdienne fixée, de dureté ligneuse, accompagnée de grosses adénopathies cervicales bilatérales, à l'évidence néoplasique.
- Corps thyroïdien cliniquement normal dans les formes à précession ganglionnaire.

Le syndrome tumoral peut être accompagné par des signes d'envahissement (altération de la fonction thyroïdienne) ou de compression (gêne cervicale, dysphagie, dyspnée).

Dans notre série, la tuméfaction cervicale représente la manifestation clinique prédominante (50%). Un patient présentait une hypothyroïdie (16,6%), un patient présentait une dyspnée (16,6%) et un troisième présentait des adénopathies cervicales (16,6%). Aucun flush syndrome n'a été observé.

Ce résultat est concordant aux données de la littérature, notamment dans une étude française menée en 2013 où la tuméfaction cervicale était la manifestation prédominante avec un pourcentage de 44% [37].

Une autre étude, réalisée en Tunisie au service d'ORL à l'hôpital Habib Thameur entre 1990 et 2012, a montré la présence de la tuméfaction cervicale antérieure chez 100% des cas [38].

En tunisie, au service d'Endocrinologie-Diabétologie, un cas d'hyperthyroïdie a été rapporté révélant ainsi la pathologie [39].

1.2 Les adénopathies cervicales:

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

Elles sont révélatrices dans moins de 10% des cas, la dissémination métastatique ganglionnaire cervicale se fait à la fois dans les compartiments central et latéral pour 20 % à 30 % des patients ayant un CMT de moins de 1 cm de diamètre, pour 50 % des patients porteurs d'une tumeur de plus de 1-4 cm et jusqu'à 90 % des patients porteurs d'une tumeur de plus 4 cm de diamètre [40].

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

spinales. Généralement satellites d'une tumeur thyroïdienne évidente, ils peuvent cependant apparaître alors que la glande est normale à un examen minutieux. Ils sont:

- unilatéraux: homo ou controlatéraux par rapport au nodule solitaire et, dans cette dernière éventualité, témoignant de la plurifocalité du cancer.

- bilatéraux: dans les formes très évoluées.

Une étude réalisée en Tunisie, au CHU Habib Bourguiba a montré la présence des métastases ganglionnaires chez 56% des patients [41].

En Algérie, au CHU de Bab El Oued, une étude sur quarante patients a été menée et a montré un envahissement ganglionnaire chez 80% des patients [42].

Une autre étude réalisée en France, au CHU de Nantes entre 1981 et 2012 a révélé un pourcentage de 86% pour les métastases ganglionnaires [37].

Ceci est concordant avec les données de notre série, notamment deux patients soit 50% des cas ont présenté des métastases ganglionnaires.

1.3 Les métastases viscérales:

Les métastases intéressent le foie, les poumons, les os et, moins fréquemment, le cerveau et la peau [43]. Elles sont généralement diffuses sous formes de micronodules multiples. Le diagnostic est souvent orienté par une élévation importante de la CT de base (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml).

Une étude réalisée en Tunisie, au CHU Habib Bourguiba a montré la présence des métastases viscérales chez 50% des patients [41].

En Algérie, au CHU de Bab El Oued, une étude sur quarante patients a été menée et a montré des métastases viscérales chez 9% des patients [42].

Une autre étude réalisée en France, au CHU de Nantes entre 1981 et 2012 a révélé un pourcentage de 32% pour les métastases viscérales [37].

Dans notre série, les métastases viscérales ont été retrouvées chez deux patients (soit 33,3% des cas). Ce qui concorde avec les données de la littérature.

1.4 Les associations lésionnelles:

a-Le phéochromocytome:

Les symptômes cliniques sont classiques avec la triade associant céphalées, sueurs, palpitations dans un contexte d'hypertension à un stade de prise en charge tardive, mais, dans environ deux tiers des cas, les tumeurs sont asymptomatiques [44,45,46].

b-L'hyperparathyroïdie:

Elle n'est pas différente des hyperparathyroïdies primitives causées par un adénome parathyroïdien sporadique: lithiase rénale à répétition, symptomatologie liée à l'hypercalcémie. Elle est asymptomatique dans 70-84 % des cas.

c- Le lichen amyloïde: se présente sous forme d'une lésion prurigineuse infiltrée et pigmentée de la partie supérieure du dos. Elle s'observe dans certaines familles de NEM2A.

d-Des bouffées de chaleur et une diarrhée motrice importante sont rencontrées dans les tumeurs les plus évoluées.

e-Des épaissements des nerfs cornéens, une atteinte de type Hirschsprung et un syndrome de cushing sont décrits dans quelques rares cas.

Dans notre série et en dehors de la patiente présentant un phéochromocytome associé au CMT, aucun patient n'avait une association lésionnelle.

2. Formes cliniques:

Le CMT se présente sous deux formes :

Une forme sporadique dans la majorité des cas.

Une forme familiale dans près de 30 % des cas. Il s'intègre alors dans la NEM2.

2.1 Les formes sporadiques:

Le CMT sporadique peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. Il s'agit le plus souvent de **nodules uniques**, retrouvés à la jonction du tiers supérieur et des 2 tiers inférieurs d'un des lobes thyroïdiens [47]. Des métastases loco-régionales sont retrouvées dans 50% des cas et les métastases à distance sont présentes pour 10 à 20% des patients au moment du diagnostic [48]. Le CMT sporadique est généralement unifocal et l'hyperplasie des cellules C peut être présente au même titre que dans la population générale [49,47,50]. Enfin, aucune autre pathologie ne lui est associée de façon systématique.

2.2 Les formes familiales:

Les formes familiales de CMT (CMTF) peuvent survenir isolément ou s'intégrer dans le cadre nosologique plus vaste des NEM. On décrit 3 types de formes familiales de CMT : CMT intégré dans la NEM 2A, CMT intégré dans la NEM 2B et CMT isolé de forme familiale (FCMT)

Les CMT héréditaires, se présentent le plus souvent sous la forme de tumeurs multicentriques et bilatérales [47].

L'hyperplasie (HCC) constitue la lésion initiatrice de la tumeur et est présente de façon quasi constante dans cette forme de CMT [51, 52].

VII. DONNEES RADIOLOGIQUES:

1. Échographie:

L'échographie cervicale préopératoire est systématique. C'est l'examen le plus performant pour la recherche des nodules thyroïdiens et la détection d'une atteinte ganglionnaire cervicale.

Le CMT apparait volontiers comme un nodule médiolobaire, hypoéchogène avec des mouchetures hyperéchogènes disséminées, souvent accompagné d'images ganglionnaires qui ont les mêmes caractères d'échostructure (Delisle, 1988), ces multiples foyers hyperéchogènes brillants, générateurs de cônes d'ombre correspondraient à des petites calcifications entourées de substance amyloïde. Ces aspects évocateurs ne sont cependant pas spécifiques.

Dans le cadre d'une enquête familiale l'échographie permet de visualiser des lésions de quelques millimètres, non palpables et n'apparaissant pas sur la scintigraphie.

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

2. Scintigraphie:

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

Sur la scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m et à l'I123, le CMT apparaît comme un nodule hypofixant à la partie moyenne et externe (Baulieu, 1984) . Le risque est encore plus grand si le nodule est bilatéral et/ou s'accompagne d'adénopathies cervicales.

3. Radiographie thoracique:

À la recherche de métastases et de goitres plongeants.

4. Bilan d'extension:

Actuellement, les recommandations du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) 2006 sont, en présence d'une CT de base élevée (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml), de réaliser une échographie pour la région cervicale, un scanner pour le médiastin et le poumon, une IRM pour le foie et une scintigraphie pour l'os. Le PET-scan ne semble pas performant dans l'évaluation des métastases [53].

4.1. Echographie cervicale:

L'extension ganglionnaire est plus fréquente. Elle est centrale et homolatérale dans 50% des cas et controlatérale dans 25-30% des cas.

4.2. Scanner cervico-thoraco-abdominal:

- Les métastases pulmonaires prennent souvent un aspect de miliaire hémotogène.
- Les adénomégalies médiastinales sont à rechercher également.
- Les métastases hépatiques [54] sont de taille variable, souvent hypervascularisées au temps artériel et peuvent prendre un aspect de miliaire avec de très petits nodules (parfois millimétriques et indétectables en TDM ou IRM). Parfois, elles sont hypovasculaires et restent très hypodenses après injection, pouvant être confondues avec des kystes biliaires (intérêt de l'IRM qui ne retrouvent alors pas d'hypersignal T2 liquidien). Elles peuvent mimer un angiome, avec hypersignal T2 franc et rehaussement centripète (mais sans l'aspect en motte). Elles peuvent se calcifier.

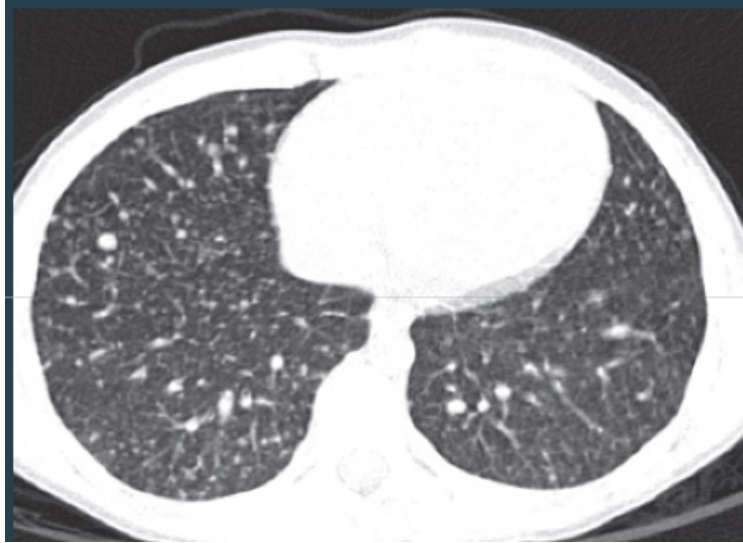


Figure 17: Métastases pulmonaires : souvent diffuses, peuvent prendre l'aspect d'une miliaire hémotogène.

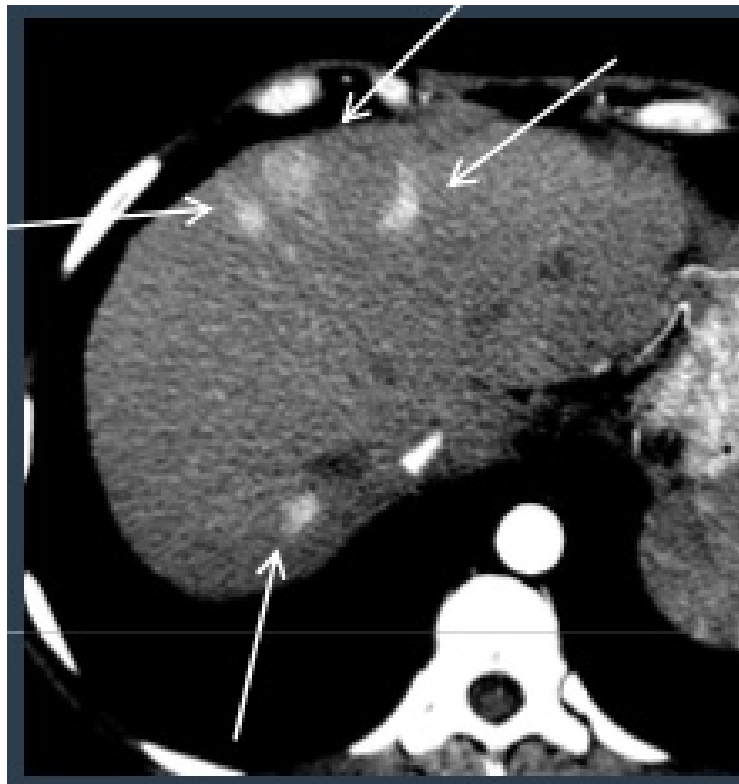


Figure 18: Métastases hépatiques typiques de CMT : nodules hypervascularisés au temps artériel, certains de très petite taille.

4.3. IRM hépatique:

-Les métastases hépatiques sont très probables si la taille est supérieure à 1 cm et/ou s'il y a des ganglions.

-Elle est un peu plus sensible que le scanner [55] mais reste moins sensible que les techniques invasives (artériographie, laparoscopie) [56]

4.4. Scintigraphie osseuse et IRM du squelette axial:

La combinaison des deux est plus sensible que chaque technique réalisée isolément [55].

Les métastases osseuses sont lytiques ou condensantes.



Figure 19: Métastase du corps de T1 non visible sur le scanner.

4.5. PET-scan:

Il a une sensibilité faible par rapport aux autres techniques (en particulier pour l'envahissement pulmonaire, hépatique et osseux)(en raison de la petite taille des métastases) [56].

Il présente en revanche un intérêt pronostique (intensité de la fixation corrélée à l'activité tumorale) [57]

VIII. DONNEES BIOLOGIQUES:

1. La Calcitonine: La CT

La calcitonine est le marqueur du CMT pour le diagnostic comme pour le suivi, puisque le CMT se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes, responsables de la synthèse de calcitonine.

1.1 Valeur de la calcitoninémie de base:

Il est recommandé de suivre, avec la même technique, tous les dosages de CT chez un même individu, et de déterminer des valeurs usuelles [58] .

Cependant, si les sociétés savantes ne se risquent pas à donner des valeurs normales de référence, valables quelle que soit la technique utilisée, différents auteurs ont essayé de répondre au problème complexe et crucial de la détermination d'un seuil de CT sérique discriminatoire vis-à-vis du CMT.

Problème complexe, en effet, car non seulement les résultats de la CT diffèrent d'une technique à l'autre, mais encore faut-il savoir que :

- Les valeurs de référence sont plus élevées chez l'homme que chez la femme ;
- Il y a une augmentation modérée de la CT dans l'hyperplasie bénigne des cellules C (HCC) et dans les thyroïdites lymphocytaires chroniques (HCC diffuse);

- Il y a aussi une augmentation aspécifique de la CT en cas d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'hypergastrinémie, de pancréatite aiguë, de prise de certains médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), de prise d'alcool, en cas de tabagisme, de sepsis par augmentation très importante de la procalcitonine et enfin en présence d'anticorps hétérophiles [59] .

Très récemment, comme bon compromis entre sensibilité et spécificité, Daumerie [58] suggère le seuil de 15 ng/l (pouvant aller jusqu'à 20 selon les auteurs). Mais, Pina et al.[60], tout aussi récemment, préfèrent, comme seuil, la limite de détection de la technique, soit 5 ng/l (si la sensibilité de la technique le permet). Mais alors qu'un taux supérieur à 100 ng/l a une valeur prédictive positive (VPP) proche de 100% [60], un taux entre 15 et 50ng/l a une VPP de 4 % seulement.

Dans notre série, le taux de calcitonine était déterminé et élevé (1800 ng/l) chez un malade soit 16,6% des cas.

1.2 Tests de stimulation de la calcitonine:

Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml [61,62,63]. Cependant, d'authentiques CMT (microcarcinomes) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que les CMT (goitres multinodulaires, adénomes colloïdes, cancers thyroïdiens différenciés, thyroïdites chroniques) peuvent s'accompagner d'une réponse à la Pg, (en règle < 100 pg/ml) [64,65,66,67] témoignant d'une HCC réactionnelle.

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère le plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT : une CT basale supérieure ou égale à 30 pg/ml et une réponse de la CT sous Pg supérieure ou égale à 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT avec une sensibilité de 90,5 %, et une spécificité de 80,6 % [64].

Mais, depuis 2012, devant les difficultés d'approvisionnement en pentagastrine, ses effets indésirables et une meilleure sensibilité des dosages de CT, ce test de stimulation tend à disparaître.

Ce test garde cependant toute sa valeur quand il reste négatif puisque, si la CT postopératoire de base et après stimulation reste indétectable (inférieure à 5 ng/l), c'est qu'il n'y a pas de maladie résiduelle.

2. Antigène carcino-embryonnaire: ACE

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), produit et sécrété par les cellules C tumorales, est aussi un marqueur protéique majeur dans le CMT. Cette glycoprotéine (Mr 180-200 kDa) est également très souvent exprimée dans de nombreux cancers d'histologie variée (poumon, sein, ovaire, digestif...) [68]. L'ACE est par ailleurs dosé par méthode immunoenzymatique et sa valeur est considérée comme pathologique quand elle est supérieure à 5 ng/mL [69].

L'évaluation des concentrations sériques d'ACE est utilisée durant le suivi des patients en parallèle à la mesure du taux sérique de CT, des taux élevés ou des augmentations rapides (temps de doublement court) signant la progression de la maladie [70,71].

3. Procalcitonine, katacalcine et CGRP:

La procalcitonine (PCT), la katacalcine et le CGRP, sécrétés également de façon physiologique par les cellules C, ont été évalués dans le CMT comme marqueur biologique tumoral.

La PCT, précurseur de la CT, présente deux avantages par rapport à cette dernière. Sa demi-vie est indépendante de sa concentration et clairement définie in vivo entre 20h et 24h, et sa stabilité in vitro dans le sérum ou le plasma est excellente [72]. Cependant, à ce jour, malgré quelques travaux qui tendent à montrer un intérêt potentiel de la PCT ou du ratio PCT/CT, sa place dans le diagnostic et le suivi du CMT n'a pas été clairement démontré [72, 73].

Le CGRP et la katacalcine sont également produits en cas de CMT [74] mais le suivi de leur concentration n'a jamais montré d'intérêt chez les patients atteints d'une maladie des cellules C [75, 76].

4. Bilan à la recherche de NEM II:

La recherche d'une NEM 2 doit être réalisée avant l'intervention, même lorsqu'il s'agit d'une forme apparemment sporadique. Ainsi, il est indispensable de pratiquer en préopératoire:

- Un dosage de la calcémie et de la parathormone (PTH) 1- 84 si la calcémie est élevée.
- Un dosage des catécholamines et métanéphrines urinaires des 24 heures et/ ou des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques à la recherche d'un phéochromocytome. La chromogranine A est également un marqueur diagnostique spécifique des tumeurs endocrines, dont la sensibilité pour le phéochromocytome est équivalente à celle des métanéphrines urinaires (85–100 %) [77].

IX. ANATOMIE PATHOLOGIQUE:

1-Moyens d'étude:

1-1 .Prélèvements :

On distingue trois types de prélèvements :

- Prélèvement cytologique.
- Prélèvement biopsique.
- Prélèvement de la pièce de résection chirurgicale.

1-1-1 .Prélèvement cytologique :

La cytologie est l'examen microscopique de cellules isolées ou en petits amas, étalées ou en couche mince et colorées. Les cellules peuvent provenir de matériels variés.

Dans le cas des CMT le prélèvement est obtenu par une ponction à l'aiguille fine qui peut être écho-guidée ou à l'aveugle.

1-1-1-1 Étalement :

Il existe trois types d'étalements :

a- Étalement manuel :

L'étalement manuel sur une lame se fait soit directement à partir du dispositif de prélèvement, soit à l'aide d'une deuxième lame.

En effet, une goutte est posée sur la première lame, une seconde lame est positionnée en formant un angle aigu par rapport à la première, légèrement en avant de la goutte, Les cellules sont tirées par cette deuxième. Lorsque le prélèvement contient des grumeaux, on fait glisser la seconde lame par dessus les grumeaux, ce qui permet par une pression douce, entre les deux lames, de dissocier les amas de cellules.

b- Étalement de matériel centrifugé : il intéresse le liquide très fluide

La cytocentrifugeuse projette les cellules en suspension dans le liquide, sur une lame, perpendiculaire à l'axe de centrifugation. Les cellules sont étalées sur un disque de 0,5 cm de diamètre (« spin »). Le dispositif comporte des godets contenant le liquide, auxquels on fixe la lame, l'ensemble tournant dans une enceinte selon une vitesse pré-affichée (10 min. à 800 tours / min.).

- Si les amas sont volumineux, ils peuvent être retenus dans le fin pertuis par lequel passent les cellules, avant d'être projetés sur la lame.

- S'il s'agit d'un liquide, il est centrifugé dans une centrifugeuse simple (10 min. à 1200 tours / min.) et le culot ainsi obtenu est étalé manuellement.

c- Étalement en milieu liquide :

La cytologie en phase liquide est une technique récente d'une dizaine d'années ayant pour objectif d'améliorer la qualité du prélèvement pour un meilleur dépistage.

Le principe de la cytologie en phase liquide consiste à faire des prélèvements avec une spatule ou une brosse comme pour un frottis conventionnel.

Sauf qu'elles ne sont pas étalées sur une lame par la suite mais directement incorporées dans un fixateur liquide.

Ceci permet le recueil de l'ensemble des cellules prélevées, après une étape de centrifugation ou de dispersion dans le but d'éliminer le mucus et les cellules inflammatoires.

Enfin, elles sont transférées sur une lame, sur un spot de taille fixe.

La totalité du prélèvement n'est pas utilisé, offrant ainsi une réserve de cellules pour la réalisation d'investigations complémentaires.

1-1-1-2 Coloration :

Deux types de colorations sont communément pratiqués : la coloration de papanicolaou et celle de May Grünwald Giemsa (MGG)

➤ **Coloration de papanicolaou :**

Cette technique nécessite **une fixation au préalable.**

Voici les différentes étapes :

1. les lames sont fixées dans un mélange d'alcool-éther, ou bien à l'aide d'une laque fixative.
2. plongées dans un bain d'alcool à 80°, puis dans plusieurs bains d'eau courante.
3. Colorées à l'Hématoxyline de Harris (5 min.)
4. Rinçage à l'eau courante jusqu'à bleuissement des frottis.
5. Passer rapidement dans des bains d'alcool à 70° et 95°.
6. Colorer les lames par la solution d'**Orange G *** (5 min.)
7. Passer rapidement (30 sec.) dans deux bains d'alcool à 95°.
8. Colorer les lames par la **solution polychrome EA50 *** (5 min.)
9. Passer rapidement (30 sec.) dans deux bains d'alcool à 95°, puis dans deux bains successifs d'alcool absolu.
10. Passer dans deux bains successifs de Xylène.

Le résultat obtenu dépend de la structure cellulaire :

1. Noyaux : bleu-violet.
2. Cellules superficielles : rose-orangé.
3. Cellules intermédiaires : bleu-vert .
4. Cellules des couches plus profondes : vert plus franc
5. La coloration de papanicolaou est la coloration de référence en cytologie gynécologique et dans tous les examens cytologiques de cellules épithéliales.

➤ Coloration au MGG :

Cette coloration ne nécessite pas de fixation au préalable un simple séchage à l'air suffit.

Voici les différentes étapes :

1. Les lames doivent être séchées à l'air ou éventuellement fixées dans le méthanol (3 min.) .
2. Mettre le frottis dans une solution pure de **May Grünwald** (3 min.).
3. Puis dans une solution de **May Grünwald** diluée au ½ dans du tampon à pH 6,8 (3 min.).
4. Sans rincer mettre le frottis dans du **Giemsa** dilué au 1/10 dans le même tampon (20 min.).
5. Laver rapidement dans le tampon. Si la coloration est trop rose, faire bleuir en lavant à l'eau courante. Pour la faire rosir, remettre dans le tampon.

Sécher Xylènes ou Toluène (2 bains) .

- Le résultat de coloration en Cytologie cancérologique :

Noyau : pourpre.

- nucléole : *bleu*.
- Kératine : *bleu intense*.
- Mucus : *bleu pâle*.
- Stroma conjonctif : *rose fuchsia*

1-1-2 Prélèvement biopsique :

Il est réalisé au trocart et de plus en plus utilisé car il est peu agressif et donne de bons résultats à condition qu'il soit réalisé dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire et interprété avec prudence par un pathologiste expérimenté .

Pour les prélèvements biopsiques leur nombre est compté, leur topographie est notée et leur diamètre est mesuré. Ils sont inclus en totalité sur leur face latérale pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion.

Il est utile dans le diagnostic de récurrence locale ou à distance ou dans le diagnostic de tumeurs difficiles à aborder chirurgicalement, et chez des patients pour lesquels l'acte chirurgical constitue un risque notable.

1-1-3 Prélèvement de la pièce de résection chirurgicale :

Dans la mesure du possible la pièce opératoire doit parvenir rapidement, fraîche et intacte, au pathologiste.

Le chirurgien s'abstiendra de toute incision dans la pièce. Celle-ci doit être orientée, les différents plans anatomiques repérés et un schéma de la pièce annoté par le chirurgien est utile. Les limites d'exérèse sont repérées en badigeonnant le pourtour de la pièce d'encre de chine ou de bleu de méthylène.

La pièce doit être pesée et mesurée selon ses trois dimensions en notant plus particulièrement son plus grand diamètre.

Il peut être utile de réaliser une photographie ou un schéma de la pièce opératoire fermée.

Des tranches de sections sont ensuite pratiquées, de préférence selon un plan axial.

C'est à ce stade que peuvent être prélevés et conditionnés par le pathologiste des échantillons destinés à des techniques spéciales:

- prélèvements de tissu frais mis dans un milieu de transport pour étude cytogénétique.
- dans des fixateurs adéquats pour étude en microscopie électronique.
- prélèvements congelés pour étude moléculaire
- stockage en tumorothèques.

La pièce peut ensuite être plongée dans un volume adéquat de liquide fixateur.

2-Techniques d'études:

2-1 Etude macroscopique :

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux.

Il sera toujours difficile de reconstituer après coupe les paramètres manquants.

La pièce sera pesée et mesurée si cela n'a pas été fait à l'état frais. De nouvelles coupes sont pratiquées de façon à obtenir des tranches régulièrement parallèles d'un à deux millimètres d'épaisseur.

Il est nécessaire de préciser l'aspect des contours, la couleur, la consistance, le degré d'hétérogénéité de la tumeur. Doivent être repérés et quantifiés les territoires d'aspect kystique, les zones d'hémorragies et les zones de nécrose.

Les rapports avec les tissus avoisinants et les structures anatomiques normales doivent être notés. On évaluera la marge minimale de sécurité et sa topographie.

La tumeur doit être largement échantillonnée.

Le nombre de prélèvements à effectuer pour l'examen microscopique varie suivant la taille et l'aspect macroscopique de la tumeur. Lorsque la tumeur est hétérogène, les différents aspects macroscopiques doivent faire l'objet de prélèvement. Il convient, en outre, de prélever systématiquement les zones nécrotiques, l'interface entre la tumeur et les tissus adjacents et les limites d'exérèse.

2-2 Etude microscopique :

L'examen histologique permet d'arriver au diagnostic dans la majorité des cas. Il n'est réalisable qu'après plusieurs étapes.

2-2-1 : Technique :

La durée minimale de la technique est de deux à trois jours.

La fixation :

Fixation de tous les prélèvements au formol tamponné à 10%.

- **La déshydratation:**

Fixation de l'échantillon tissulaire puis déshydratation progressive par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

- **L'inclusion en paraffine chauffée :**

Immersion de l'échantillon dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion.

- **Refroidissement :**

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie.

- **Réalisation de coupes :**

En se refroidissant, le fragment imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.

- **La réhydratation :**

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées.

Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

- **La coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES) :**

La coloration permet de mettre en évidence spécifiquement les différentes structures tissulaires et cellulaires.

La coloration usuelle associe toujours

- un colorant nucléaire (hématéine, hématoxyline) .
- un colorant cytoplasmique (éosine, érythrosine).
- Il s'y ajoute souvent un colorant du tissu conjonctif (safran).

ce qui réalise une coloration trichromique.

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

2-2-2 : Examen proprement dit :

- **L'examen au faible grossissement** est souvent le plus important.

Il permet de recueillir des informations sur :

- la taille.
- Le siège de la tumeur.
- Ses rapports avec les tissus normaux.
- sa cellularité.
- ses contours.

• **L'examen au faible et au moyen grossissement** apportera des informations sur la tumeur en cause:

- aspect des cellules.
- type d'architecture.
- type de stroma.
- Aspect de la vascularisation.
- présence ou non de nécrose.

• **L'examen au fort grossissement** apporte lui aussi des informations importantes :

- Il permet souvent de préciser le degré et le type de différenciation par l'examen attentif du cytoplasme et du noyau.

- Cet examen permettra également d'apprécier l'activité mitotique et la mise en évidence éventuelle de mitoses atypiques. Il est de bonne règle de compter les mitoses sur 10 champs consécutifs au fort grossissement dans la zone la plus mitotique.

Il permet également, un examen attentif des noyaux en s'attachant à leur taille, à leurs contours, à l'aspect de la chromatine et à la présence et à l'aspect de nucléoles.

2-3 .Histochimie :

Les techniques histochimiques sont basées sur des réactions biochimiques qui permettent de mettre en évidence in situ, dans les cellules ou dans les tissus, différents constituants (lipides, glucides, protéines, acides nucléiques, métaux, etc.).

Dans les CMT l'histochimie met en évidence la présence de peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines en utilisant les techniques d'imprégnation argentique.

2-4.Immunohistochimie :

L'immunohistochimie permet l'identification "in situ", sur coupe histologique, d'un antigène cellulaire ou tissulaire.

Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou ultraviolette.

Ces techniques sont effectuées sur coupes en paraffine ou à congélation (au cryostat, à partir de prélèvements frais, non fixés, congelés par immersion dans l'azote liquide).

C'est actuellement la technique la plus couramment utilisée pour affirmer le diagnostic d'un CMT et pour en caractériser les sécrétions.

2-4-1 Technique :

Cette technique se fait sur les blocs de paraffine et passe par plusieurs étapes :

Déparaffinage :

- Le passage à l'étuve (37°) pendant 1 nuit.
- Toluène (2bains) ; 5-10 min chacun.
- Alcool absolu (3bains) ; 5-10 min chacun.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.

Technique :

- Egoutter les lames.
- Passage dans H₂O₂ à 0,4% ; 15 min.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Passage dans le Tampon citrate bouillant PH=6,5 ; 5 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Rinçage avec PBS (1bain) ; 5 min.
- Egoutter les lames et entourer les fragments par le PA, Mettre le bloquant sur le fragment ; 15 min.
- Disposer les lames dans une chambre stérile.
- Application de l'anticorps I et incubation dans une chambre humide et noire.
- Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier.
- Rinçage dans du PBS (2bains); 5 min chacun.
- Application de l'anticorps II ; 30 min.
- Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Application de la peroxydase.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Egoutter les lames.
- Application sur chaque lame de 2 gouttes de substrat chromogène ; 10-15 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Egoutter les lames.
- Application de l'hématoxyline ; 2 min

2-4-2 Marqueurs utilisés :

On distingue deux types de marqueurs :

- les marqueurs neuroendocrines généraux : qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de CMT.

les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

2.4.2.1. Marqueurs neuroendocrines généraux

Ils sont de plus en plus nombreux, de spécificité variable. Ils peuvent être regroupés en trois grandes catégories:

- les marqueurs cytosoliques.
- les marqueurs associés aux petites vésicules.
- les marqueurs associés aux granules à corps denses.

❖ Marqueurs cytosoliques :

- Le plus connu est la NSE. Le dimère gg de l'enolase (enzyme glycolytique) est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines.

Il a pour avantage essentiel que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neuro-sécrétoires.

L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuroendocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, et qu'il ne s'agit pas d'un manque de spécificité des anticorps ; en effet, la NSE est présente dans de nombreuses autres cellules normales et tumorales.

- Les autres marqueurs cytosoliques :

Ils ne sont pas utilisés en pratique courante :

on peut citer la PGP 9.5 (protein gene product 9.5.) qui est une protéase cytoplasmique dont la fonction est inconnue.

Elle est le plus souvent colocalisée avec la NSE ; elle n'est pas non plus très spécifique.

❖ **Marqueurs associés aux petites vésicules**

- **Synaptophysine :**

C'est une glycoprotéine membranaire de 38 KD qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques.

Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines.

Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

- **D'autres constituants** des petites vésicules claires ont été récemment identifiés : synapsine, synaptotagmine, SV2, synaptobrevine.

Ils ne sont pas encore couramment utilisés.

❖ **Marqueurs associés aux granules de sécrétion**

• **Chromogranines :**

A, B, C (ou sécrétogranine II) sont des protéines monomériques dont le poids moléculaire varie de 10 KD pour la chromogranine B à 86 KD pour la chromogranine C.

Il s'agit d'une famille de protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuroendocrines.

Le séquençage des protéines a montré que les chromogranines renfermaient de nombreux sites de clivage protéolytique et qu'elles étaient des protéines précurseurs de certains peptides.

Les anticorps anti-chromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuroendocrines normales et tumorales.

Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un certain manque de sensibilité dans l'identification de certains CMT très peu différenciés.

• **Anticorps anti-CD 57 :**

Ils reconnaissent un épitope présent sur la membrane cytoplasmique des cellules Natural Killer(NK).

Cet épitope est aussi présent sur la glycoprotéine associée à la myéline dans le système nerveux central et périphérique ainsi que sur des protéines associées aux granules de sécrétion de certaines cellules neuroendocrines.

C'est un marqueur peu sensible et assez peu spécifique des CMT.

❖ **Autres marqueurs généraux**

- **Neurofilaments :**

Sont des protéines du cytosquelette présents dans tous les neurones. Ils sont également présents dans certains CMT.

- **N-CAM (CD 56) :**

C'est une molécule d'adhésion (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur les cellules de la plupart des CMT, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs (sarcomes, adénocarcinomes) d'où un manque important de spécificité.

2.4.2.2. Marqueurs spécifiques:

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les CMT peuvent actuellement être détectés par IHC grâce à des anticorps spécifiques utilisables sur des coupes effectuées après fixation et inclusion dans la paraffine.

Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs.

✧ **Calcitonine:**

Le CMT et les cellules C expriment la calcitonine, une protéine produite et sécrétée par les cellules C parafolliculaires [78,79-82].

La calcitonine est également un marqueur de diagnostic pour confirmer l'hyperplasie des cellules C, qui est habituellement associée au CMT familial [83, 78, 84].

Bien que l'immunoréactivité de la calcitonine soit très spécifique pour le CMT, l'expression de l'anticorps par les cellules tumorales est variable; bien que généralement diffuse, elle peut être focale, avec 25% ou moins de cellules présentant une réactivité cytoplasmique [85]. L'absence de réactivité à la calcitonine peut se produire dans jusqu'à 5% des cas de CMT [86]. La recherche de l'expression de ARNm de la calcitonine peut être effectuée par hybridation in situ dans les cas où l'immunohistochimie conventionnelle n'est pas capable de détecter cette molécule [87,88].

2-5 Etude au microscope électronique :

Technique de moins en moins utilisée, la microscopie électronique permet de caractériser les cellules neuro-endocrines. Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuro-endocrines en raison de la présence de granules sécrétoires : ceux-ci ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire.

Cependant, la morphologie des granules n'étant pas toujours conservée dans les tumeurs, la microscopie électronique permet rarement de caractériser la ou les sécrétions tumorales.

Les cellules endocrines contiennent également des petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

X. ETUDE ANALYTIQUE ANATOMO-PHATOLOGIQUE:

1- Aspect cytologique:

Les préparations cytologiques à partir d'un CMT sont généralement modérément ou hautement cellulaires et se composent d'un mélange de cellules non cohésives et d'agrégats cellulaires [89,90]. La proportion des cellules isolées par rapport aux agrégats varie d'un cas à l'autre [91,92]. Les agrégats de cellules tumorales varient en taille et peuvent avoir un aspect syncytial, car les membranes cellulaires sont indistinctes. Le moulage nucléaire est observé dans certains cas [92]. Dans la plupart des cas, la majorité des cellules néoplasiques sont d'apparence uniforme, avec un pléomorphisme léger à modéré, [91,92,93] dans de très rares cas les cellules peuvent présenter un pléomorphisme marqué [93]. Les pseudo-inclusions intranucléaires (indiscernables de celles observées dans le carcinome papillaire) se rencontrent dans la moitié des cas [93,94]. [91,92,94]. La fréquence de l'amyloïde varient de la moitié à 80% des cas [91,92,94]. L'amyloïde peut être mélangée aux cellules tumorales ou en être séparée [89].

Le diagnostic de CMT peut être fortement suggéré par la cytomorphologie seule, mais il est conseillé de confirmer l'interprétation avec une coloration rouge du Congo pour la mise en évidence des dépôts amyloïdes et / ou avec une étude immunohistochimique. Cette technique est idéalement réalisée sur des cytoblocs, les cytoplines, les frottis directs et les préparations liquides peuvent également être utilisés, mais les protocoles doivent être validés [95].

2-Macroscopie:

La tumeur est ferme, de couleur blanc grisâtre à brunâtre, de consistance pierreuse et elle est bien circonscrite, mais non encapsulée. En fait, la taille tumorale est très variable allant de moins d'un centimètre (microcarcinome) à plusieurs centimètres de diamètre. Les tumeurs sporadiques sont typiquement unilatérales, tandis que les tumeurs familiales sont multiples et bilatérales.

Dans notre étude 4 cas (soit 66,6%) de tumeurs sont d'aspect blanchâtre avec une consistance ferme dans un cas. La taille des tumeurs de notre série varie entre 1,2 cm et 7,5 cm: Ces résultats sont concordants aux données de la littérature.



Figure 20: Cette tumeur sporadique implique un seul lobe.



Figure 21: Microcarcinome médullaire.

3-Microscope:

L'aspect histopathologique du carcinome médullaire de la thyroïde est très variable [96,97,98,99,100]. Les aspects caractéristiques sont représentés par des massifs, des nids ou des travées de cellules polygonales, rondes ou fusiformes, séparées par un stroma fibro-vasculaire d'abondance variable, donnant lieu à un agencement plus ou moins lobulaire ou trabéculaire [96,99,100]. Certaines tumeurs peuvent avoir un aspect histologique qui rappelle les tumeurs carcinoïdes [101]. Les nids épithéliaux varient en taille et en configuration. Les cellules tumorales contiennent des noyaux ronds à ovalaires, réguliers avec une chromatine dense. Les nucléoles ne sont généralement pas proéminents (sauf dans la variante oncocytaire), et les figures mitotiques sont généralement peu nombreuses. Parfois, les noyaux sont augmentés de taille, pléomorphes et hyperchromatiques ou même multiples, cependant, les CMT avec ces caractéristiques n'ont pas le pronostic sombre du carcinome indifférencié. Le cytoplasme est granulaire, éosinophile à amphophile, et les limites

cytoplasmiques sont mal définies. Occasionnellement, les cellules tumorales présentent une apparence plasmocytoïde importante. La croissance non cohésive est commune. La nécrose et l'hémorragie sont rares et limitées aux grandes tumeurs. La production de mucine a été décrite dans une proportion élevée de cas, mais elle est habituellement présente en quantités limitées [102,103]. De petites concrétions de type psammome peuvent également être vues. Les embolies lymphatiques sont également fréquentes. Bien qu'il existe effectivement des carcinomes médullaires encapsulés [104,105], les cellules tumorales infiltrant généralement le tissu thyroïdien environnant, emprisonnant souvent les follicules thyroïdiens normaux. L'apparence du stroma tumoral est également variable [96,97,98,99,100], dans certains cas, il est très vasculaire et contient souvent un abondant collagène hyalinisé. Dans 80% des cas, des dépôts amyloïdes, positifs au rouge Congo, sont observés au niveau du stroma. Elles sont occasionnellement associées à une réaction à corps étranger faite de cellules géantes.

Ces données ont été également constatées dans notre étude, la prolifération tumorale était faite d'amas, d'îlots et de massifs de cellules tumorales dans 83,3% des cas. La variante oncocytaire était observée dans 2 cas (33,3% des patients). Le stroma était fibro-hyalin dans 83,3% des cas et comportait des dépôts amyloïdes positifs au Rouge Congo dans 2 cas.

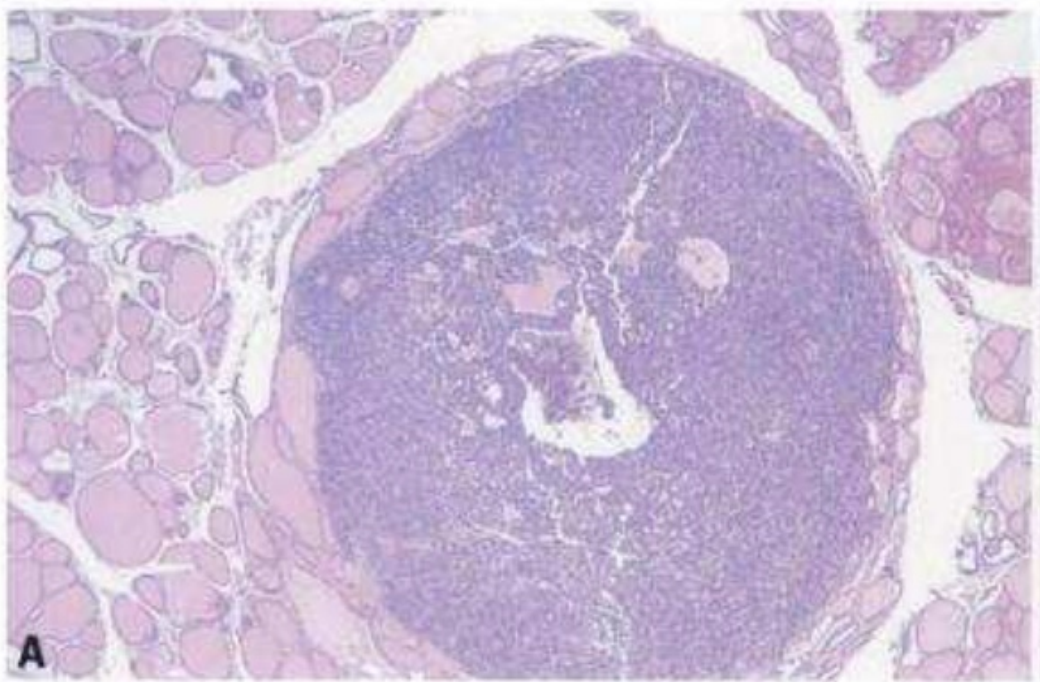


Figure 22: Le nodule tumoral est fortement circonscrit.

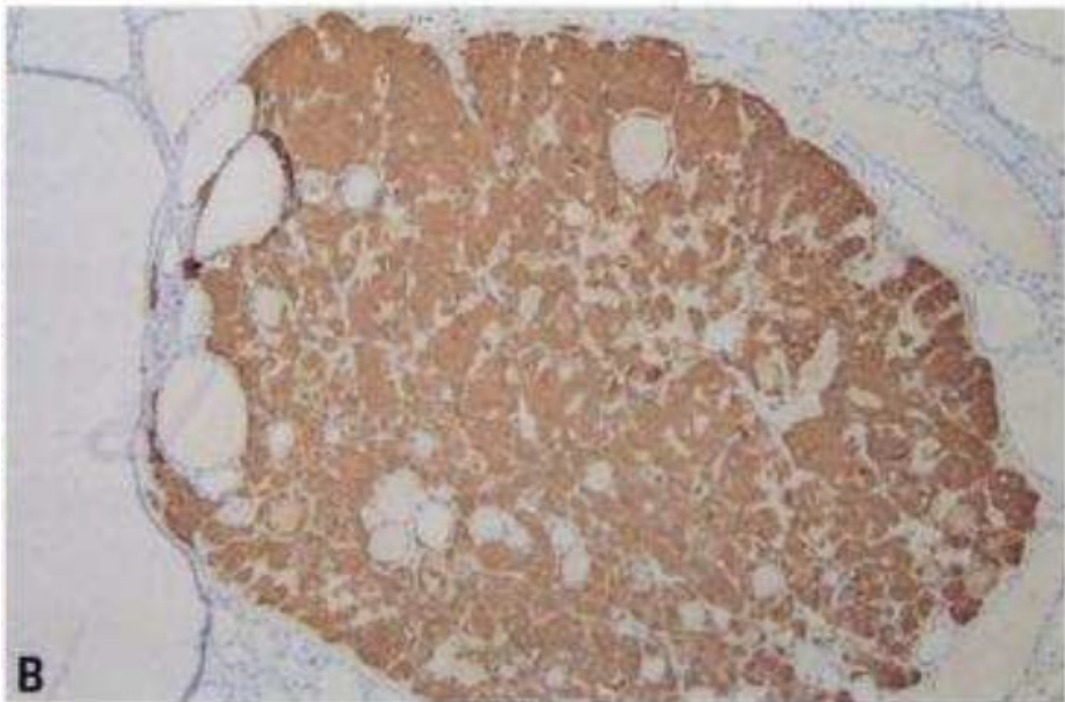


Figure 23: Ce carcinome médullaire microscopique est coloré positivement.

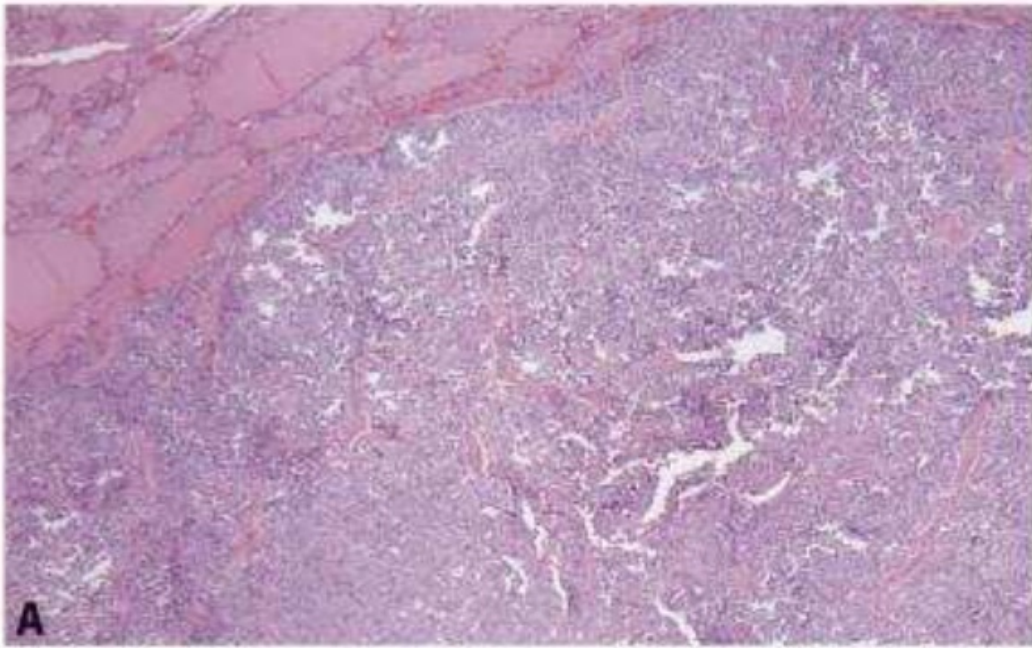


Figure 24: Forme de croissance prédominante. L'interface entre la tumeur et la thyroïde adjacente est irrégulière.

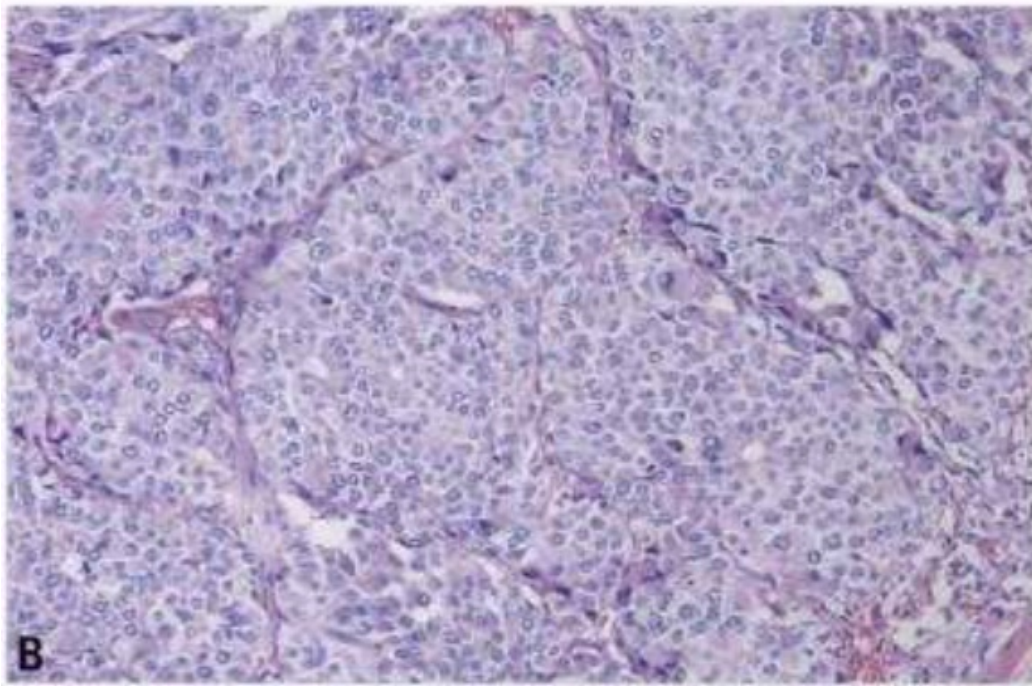


Figure 25: Modèle insulaire de croissance.

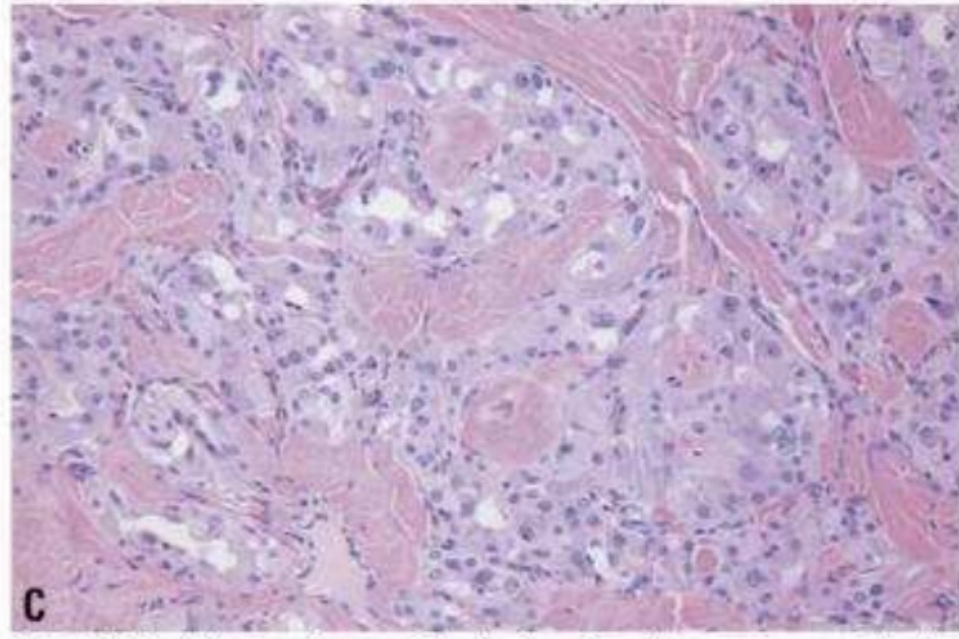


Figure 26: Cette tumeur est entrecoupée par du tissu fibreux et des dépôts amyloïdes.

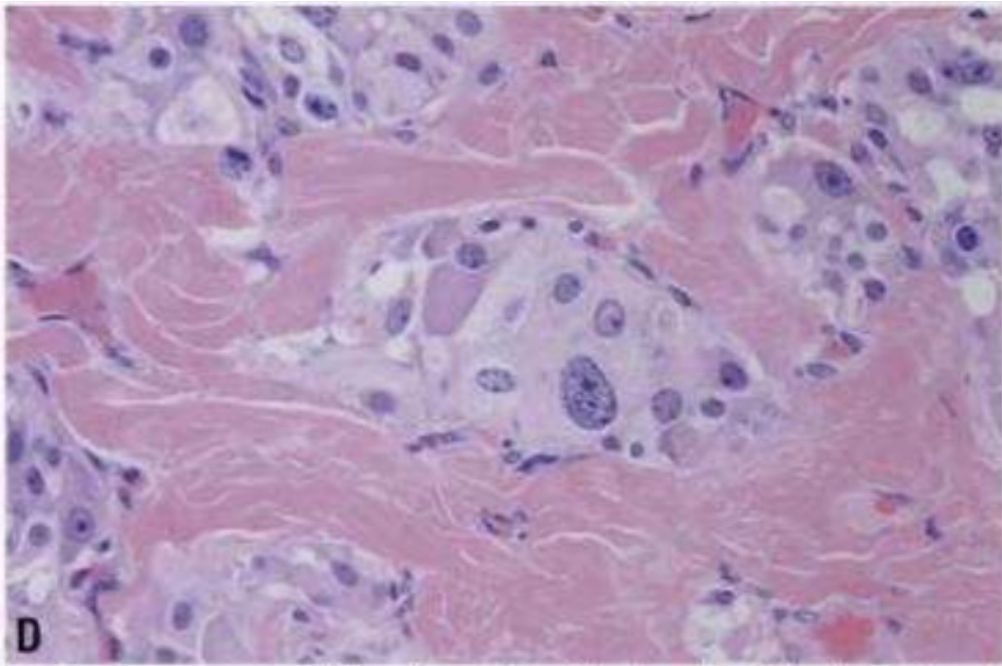


Figure 27: Des cellules occasionnelles avec des noyaux hyperchromatiques élargis sont présentes dans ce domaine.

4-Immunohistochimie:

Les cellules tumorales expriment la calcitonine dans la grande majorité des cas, Les cellules tumorales sont généralement positives pour une variété de marqueurs neuroendocrines tels que la chromogranine A et la synaptophysine. Il existe également une positivité pour le TTF-1 et les kératines de bas poids moléculaire. L'antigène carcino-embryonnaire est exprimé dans la plupart des cas [106,107]. Les cellules tumorales peuvent également contenir une grande variété de molécules neuroendocrines incluant: la somatostatine, les peptides dérivés de proopiomelanocortine (dont certains sont associés au syndrome de Cushing), les membres de la famille des peptides libérant de la bombésine/gastrine, la neurotensine, l'histaminase, la sérotonine et les catécholamines. L'indice MIB-1 (Ki-67) est généralement faible [108].

Dans notre série un seul patient a bénéficié d'une étude immunohistochimique avec un marquage positif des cellules tumorales à l'anti-calcitonine et un index de prolifération ki 67 de moins de 5 %.

5-Microscopie électronique:

Ultrastructuralement, les cellules tumorales contiennent deux types principaux de granules sécrétoires: le granule de type I est d'environ 280 nm, et les granules de type II sont plus liés aux électrons, avec un diamètre moyen de 130 nm [109,110].

6-Diagnostic différentiel anatomo-pathologique

Le diagnostic de carcinome médullaire doit être considéré devant toute sorte de tumeur de la thyroïde présentant des caractéristiques inhabituelles.

Le diagnostic différentiel histopathologique du carcinome médullaire comprend le paragangliome thyroïdien, la tumeur trabéculaire hyalinisante, le carcinome de souche folliculaire avec une architecture trabéculaire, les carcinomes peu différenciés avec une architecture solide, trabéculaire ou insulaire, les tumeurs oncocytaires, les tumeurs parathyroïdiennes intrathyroïdiennes et les rares métastases thyroïdiennes des carcinomes neuroendocriniens d'autres organes [111]. D'autre part, les carcinomes médullaires métastatiques aux ganglions lymphatiques sans tumeur primitive prouvée de la thyroïde peuvent être confondus avec le mélanome métastatique ou le carcinome neuroendocrine métastatique d'autres organes. La cytomorphologie caractéristique des cellules tumorales, la présence de cloisons fibro-vasculaires fines, l'absence de nécrose étendue et l'expression de la calcitonine, de l'ACE et des kératines de bas poids moléculaire 7, 18 et 19 [112] sont utiles pour le diagnostic du CMT.

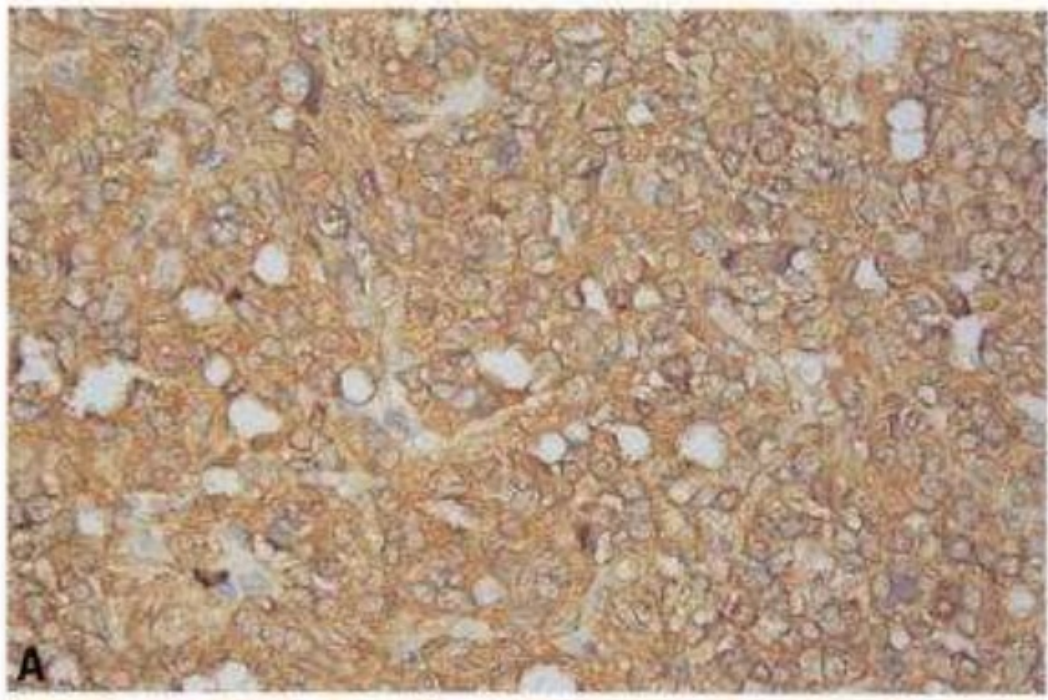


Figure 28: Expression de la calcitonine. Les cellules tumorales sont diffusément positives.

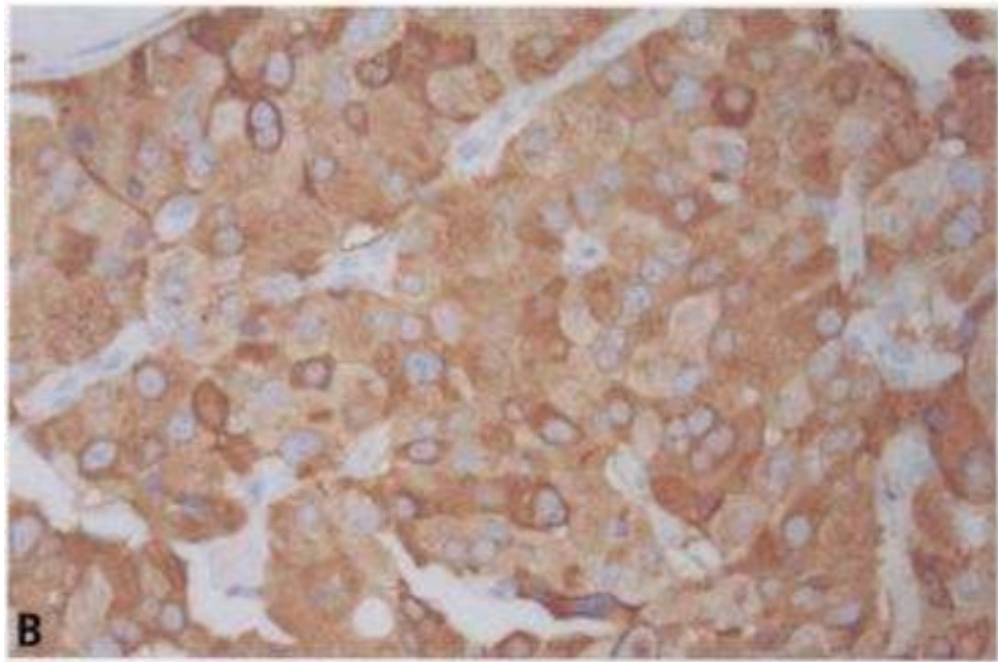


Figure 29: Expression de la chromogranine. Les cellules tumorales sont diffusément positives.

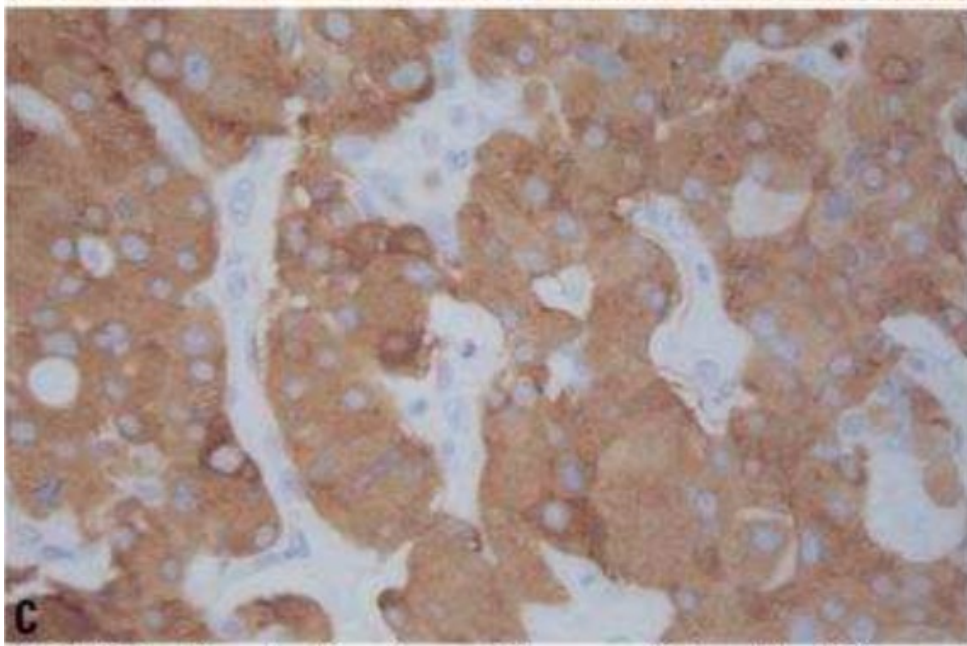


Figure 30: Expression de la synaptophysine.
Les cellules tumorales sont diffusément positives.

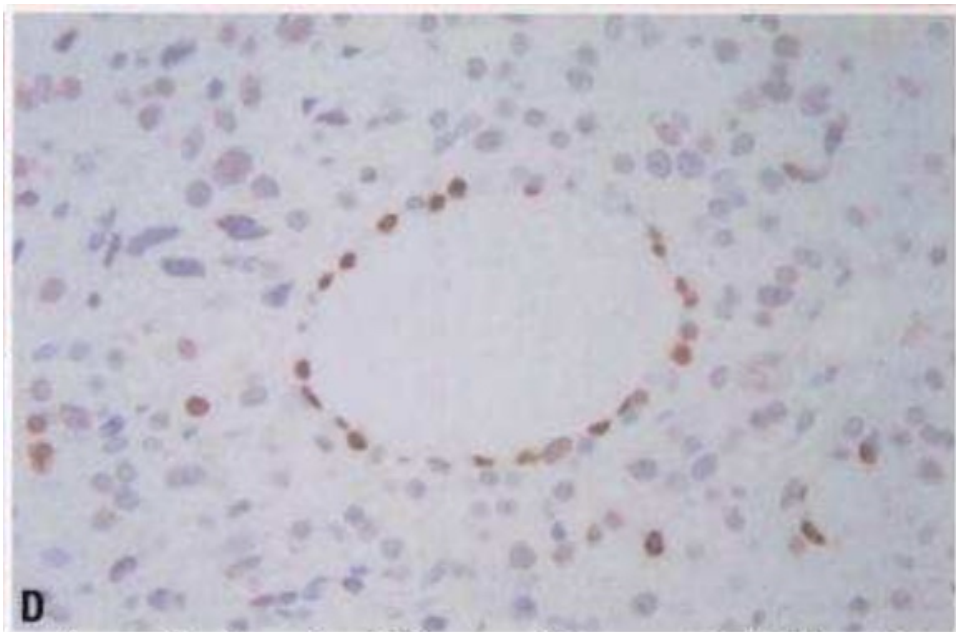


Figure 31: Un follicule piégé démontre une forte expression du TTF-1; Dans le carcinome médullaire environnant, seules les cellules, de souche folliculaire, dispersées sont fortement colorées.

XI. FACTEURS PRONOSTIQUES:

1. Stade de la maladie au moment du diagnostic [113]

Le taux de survie à dix ans est de 90% si le cancer est localisé mais diminue pour atteindre 78 % en présence de métastases ganglionnaires régionales et 45% en présence de métastases à distance; le taux de guérison après thyroïdectomie plus curage ganglionnaire est de 10 % seulement en présence de métastases ganglionnaires cervicales au diagnostic.

L'évaluation de l'invasivité du CMT est établie à l'aide de la **classification TNM** (*Tumor Node Metastasis*), qui distingue les microcancers (tumeur de taille inférieure à 1 cm), les formes localisées intraglandulaires, les formes localement avancées avec envahissement ganglionnaire et les formes métastatiques avec envahissement d'organes à distance (Table 3). Les métastases ganglionnaires surviennent dans 20 à 30% des cas de microcarcinomes, 50% dans les cas présentant une tumeur de taille comprise entre 1 et 4cm, et 90% au-delà [114,115].

Tumeur primitive	Tx Tumeur non évaluable
T0 Pas de tumeur primitive	
T1 Tumeur ≤ 2 cm limitée à la thyroïde	
T1a Tumeur ≤ 1 cm, limitée à la thyroïde	
T1b Tumeur > 1 et ≤ 2 cm, limitée à la thyroïde	
T2 Tumeur > 2 et ≤ 4 cm limitée à la thyroïde	
T3 Tumeur > 4 cm limitée à la thyroïde ou extension à la capsule thyroïdienne et/ou microscopique aux tissus périthyroïdiens	
T4a Tumeur dépassant la capsule vers le tissu mou sous-cutané, le larynx, la trachée, l'œsophage et le nerf récurrent	
T4b Tumeur dépassant la capsule et atteignant l'aponévrose prévertébrale ou entourant l'artère carotide ou les vaisseaux du médiastin supérieur	
Statut ganglionnaire	
Nx Adénopathies non évaluables	
N0 Pas d'adénopathies	
N1a Adénopathies métastatiques récurrentielles (groupe ganglionnaire VI)	
N1b Adénopathies situées dans d'autres groupes ganglionnaires : latéraux, médiastinaux, rétropharyngés	
Métastases à distance	
M0 Pas de métastases	
M1 Métastases à distance	

Table 3: Classification TNM des CMT édition 2010 [116].

2. Valeurs de la calcitonine [113]

La **CT sérique** est également utilisée en tant que marqueur de maladie métastatique ou résiduelle après traitement du CMT :

- Préopératoire:

- La **calcitoninémie basale** étant corrélée au volume tumoral, un bilan d'extension se justifie si les valeurs de celle-ci sont élevées ou si un non-retour aux valeurs usuelles après thyroïdectomie totale est observé [117].

- Temps de doublement:

- Le calcul du **temps de doublement de la CT** permet d'évaluer la vitesse d'évolution des sites tumoraux. Celui-ci est directement relié à l'agressivité et au pronostic du CMT : un temps de doublement inférieur à 24 mois révèle une forme explosive de la maladie [118,119,120,121,122].

- Postopératoire:

Le pronostic est bon avec un taux de survie à 10 ans de presque 100 % si la **CT postopératoire** de base et après stimulation est indétectable.

Mais la CT postopératoire ne redevient normale que chez 60 % des patients avec cancer localisé sans ganglion envahi, et chez seulement 10 % des patients avec cancer et ganglions atteints.

Ainsi, le pronostic est excellent si la CT en préopératoire est inférieure à 150ng/l avec un cancer de moins de 1cm et en absence de ganglion.

3.Âge et sexe

L'âge supérieur à 45 ans et le sexe masculin sont corrélés à un mauvais pronostic.

Il convient de noter que les patients dont la maladie a été détectée par *screening* (et non par apparition des signes cliniques) sont plus jeunes que dans la population générale et ont un meilleur pronostic car leur prise en charge est souvent très précoce.

4. Mutations impliquées

Le Tableau 4 montre qu'il y a un lien important entre l'agressivité du cancer et la mutation retrouvée au niveau du protooncogène RET et donc la prise en charge des patients et la prophylaxie à appliquer pour leurs familles sont différentes.

Aussi faut-il rechercher le gène *RET* devant tout CMT (Fig. 32).

Codon	768-790-791-804-649-891	609-611-618-620-630-631	634	918-883
Risque selon l'ATA	A	B	C	D
NEM2 sous-type	CMTF	CMTF/NEM2A	NEM2A	NEM2B
Agressivité du CMT	+++	++++	++++	+++++
Âge d'apparition	Adulte	5 ans	Avant 5 ans	Première année de vie
Âge de la thyroïdectomie prophylactique	Si la calcitonine augmente, selon les auteurs : à 5 ans, à 10 ans	5 ans	Avant 5 ans	Premiers mois de vie
Recherche d'un phéochromocytome	À partir de 20 ans, puis périodiquement	À partir de 20 ans, tous les ans	À partir de 8 ans, tous les ans	À partir de 8 ans, tous les ans
Recherche d'une HPT primitive	À partir de 20 ans périodiquement	À partir de 20 ans, périodiquement	À partir de 8 ans, tous les ans	-

Tableau 4: Classification des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).

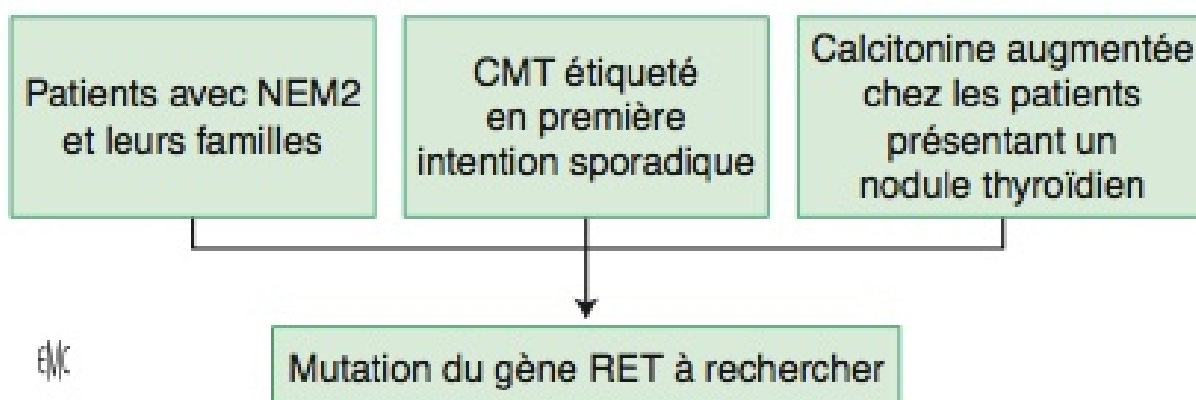


Figure 32: Quand rechercher une mutation du gène *RET*.

XII. TRAITEMENT DU CMT:

1-La chirurgie : Gold standard

1.1-Traitement curatif:

Tout d'abord il est important de noter qu'avant toute chirurgie il est nécessaire de réaliser une évaluation de l'étendue de la maladie et de définir la présence d'éventuelles co-morbidités (hyperparathyroïdisme, phéochromocytome) [123].

Le traitement de référence de première intention des CMT sporadiques et héréditaires est la chirurgie avec **thyroïdectomie totale** et **curage ganglionnaire cervical**. En effet, la distribution des cellules C au sein du parenchyme thyroïdien est diffuse et des tumeurs bilatérales sont observées dans 30% des cas sporadiques et ~100% des formes héréditaires. Le curage ganglionnaire est quand à lui recommandé dès la première chirurgie en raison d'une fréquence élevée des métastases loco-régionales [124]. Une reprise chirurgicale est possible en cas d'exérèse primaire partielle et de récurrence de la maladie. Plusieurs études ont montré que la survie des patients porteurs d'un CMT était dépendante de la qualité du geste chirurgical [123]. Globalement, le taux de survie à 10 ans après chirurgie est de 69% [125]. Cependant ce taux de survie varie en fonction de l'âge, de la taille de la tumeur et du stade clinique de la maladie, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce de la maladie. Enfin si les formes localisées peuvent être guéries par chirurgie, les formes localement avancées ou métastatiques nécessitent d'autres traitements associés.

Dans notre série, cinq patients ont été opérés (chez un patient (16,6%) l'intervention n'a pas été mentionnée): deux thyroïdectomies totales, deux tumorectomie, une lobectomie gauche. Le curage ganglionnaire était réalisée chez 50% des cas soit 3 patients.

1.2-Traitement préventif:

Le CMT héréditaire peut être prévenu par la thyroïdectomie totale qui doit être effectuée avant la survenue de métastases ganglionnaires, ce qui permet d'obtenir une guérison biologique en évitant de réaliser un évidement du compartiment central qui augmenterait le risque d'hypoparathyroïdie permanente iatrogène.

Pour déterminer l'âge recommandé pour pratiquer la thyroïdectomie prophylactique, l'ATA s'est basée sur le plus jeune âge de survenue du CMT pour chaque mutation.

Les enfants du groupe D doivent bénéficier d'une thyroïdectomie prophylactique le plus précocement possible dans les premiers mois après la naissance, dès que le diagnostic est établi, ce qui pour les formes *de novo* nécessite que les médecins reconnaissent les caractéristiques phénotypiques des enfants [126].

Les enfants du groupe C doivent être opérés avant l'âge de cinq ans.

La thyroïdectomie des enfants des groupes A et B peut être reportée après l'âge de cinq ans à condition que le taux de CT et l'échographie soient normaux, ce qui doit être contrôlé chaque année (*tableau 5*).

L'ATA recommande de ne pas faire de chirurgie ganglionnaire lorsque le taux de CT est inférieur à 40 pg/mL, lorsqu'il n'existe pas de nodule thyroïdien de plus de 5 mm de diamètre à l'échographie ainsi qu'en l'absence d'anomalie ganglionnaire suspecte.

Niveau de risque de l'ATA	A	B	C	D
Recherche de mutation de RET	3 à 5 ans	3 à 5 ans	3 à 5 ans	Dès que possible pendant la première année
Première échographie cervicale	3 à 5 ans	3 à 5 ans	3 à 5 ans	Dès que possible pendant la première année
Premier dosage de calcitonine	3 à 5 ans	3 à 5 ans	3 à 5 ans	Dès que possible
Chirurgie prophylactique	Peut être reportée après 5 ans*	Avant 5 ans. Peut être reportée*	Avant 5 ans	Dès que possible la première année

Tableau 5. Recommandations de prise en charge selon la classification de risque de l'ATA [127, 128].

NB: Un traitement hormonal par L-Thyroxine est ensuite nécessaire à vie dans un but substitutif. Le CMT étant un cancer non hormonodépendant, il n'y a aucune place pour un traitement complémentaire par iode 131.

2-Les chimiothérapies conventionnelles:

Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiées multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

Différents protocoles de chimiothérapies conventionnelles ont été évalués chez ces patients au cours de ces 25 dernières années mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [129,130,131,132]. Les patients bénéficiaient alors de traitements palliatifs visant à améliorer leur qualité de vie mais pas leur survie [125]. Des chimiothérapies plus récentes, telles que les taxanes, la gemcitabine et l'irinotécan ont également fait l'objet de quelques évaluations qui, jusqu'à présent, n'ont pas mis en évidence une efficacité clinique malgré quelques résultats précliniques intéressants [133,134,135,136,137,138].

3-La radiothérapie externe

La radiothérapie externe du cou et du médiastin est réalisée chez les patients présentant des taux élevés de calcitonine après chirurgie. Si elle peut diminuer le risque de récurrence, l'impact de la radiothérapie reste toutefois limité en termes de survie globale [139,140].

4-Thérapies ciblées:

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

4.3-Thérapeutiques ayant pour cible le gène RET ou sa protéine :

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

En thérapeutique, l'inhibition de l'activité oncogénique du gène RET peut se faire à plusieurs niveaux.

➤ Utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine-kinase :

Le vandetanib

Le **vandétanib (CAPRELSA®, AstraZeneca)**, ayant montré de bons résultats chez des patients atteints de maladie résiduelle non résécable et ayant obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe pour cette application en février 2012. Le vandétanib cible, en sus de RET, les récepteurs EGFR et VEGFR [141].

Il est intéressant de constater que l'ensemble des ITK utilisés présentent un spectre d'activité large, incluant des cibles additionnelles à RET, comme les récepteurs de facteurs de croissance VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), MET (ou HGFR, Hepatocyte Growth Factor Receptor) et KIT (ou SCFR, Stem Cell Factor Receptor). Bien que ces cibles soient exprimées en proportions variables dans les tumeurs de type CMT [142], leur implication dans la réponse aux traitements par ITK n'a - jusqu'à présent - pas encore été évaluée. Chez certains patients, la réponse à ces drogues semble être limitée et/ou transitoire, mais les mécanismes

moléculaires à l'origine de ces **résistances primaires et secondaires** n'ont pas encore été expliqués.

Actuellement, le Vandetanib (nom commercial CAPRELSA® [Vandetanib]) a montré qu'il améliorait la survie sans progression (30,5 vs 19,3 mois dans les témoins) chez les patients atteints de CMT progressif. Vandetanib est approuvé par la FDA (l'agence du médicament américaine) et l'EMA (l'Agence européenne des médicaments) pour le CMT métastatique chez les adultes, chez les adolescents et les enfants atteints de CMT métastatique ou localement avancé, le vandetanib semble être efficace. Les effets indésirables les plus courants chez les patients traités par le vandetanib sont: diarrhée, éruption cutanée, folliculite, nausée, prolongement QTc, hypertension et fatigue. Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié agressif, le vandetanib a montré des résultats prometteurs. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la thérapie ciblée idéale, basée sur la caractérisation moléculaire des tumeurs et les facteurs hôtes, pour obtenir la meilleure réponse en termes de survie et de qualité de vie [143].

XIII. SURVEILLANCE:

A. Cancer médullaire de la thyroïde

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

Le test Pg est indiqué pour la surveillance lorsque la CT basale est normale pour détecter une persistance de la maladie ou une récurrence. Il permet d'affirmer la rémission en cas d'absence de réponse de la CT, une réponse supérieure à 10 pg/ml étant en faveur de tissu tumoral résiduel. Il faut savoir que la persistance ou l'apparition dans le suivi d'une réponse de la CT à la Pg avec CT basale normale ne débouche sur aucune prise en charge spécifique, puisqu'il faut au minimum un taux de CT basale de 100 pg/ml pour espérer pouvoir mettre en évidence du tissu tumoral résiduel avec les explorations actuelles et que le bénéfice d'une réintervention chirurgicale dans ce contexte donne des résultats décevants [144,145]. Dans ce cas, les traitements non chirurgicaux (radiothérapie externe palliative, chimiothérapie) doivent être discutés au cas par cas dans le cadre des réunions de concertations multidisciplinaires.

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

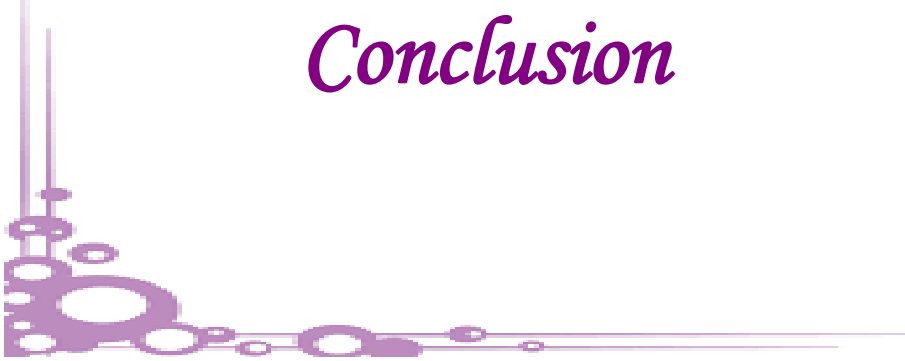
B. Phéochromocytome

Un dosage de métanéphrines ou normatanéphrines libres plasmatiques ou des dérivés méthoxylés urinaires des 24 heures est pratiqué tous les ans à partir de l'âge de huit ans chez les patients avec une NEM2B ou une mutation des exons 630 et 634 et à partir de l'âge de 20 ans chez les autres patients avec une NEM2A.

C. Hyperparathyroïdie primaire

La calcémie ($\pm$ PTH) est mesurée de façon annuelle à partir de l'âge de huit ans chez les sujets NEM2A les plus à risque (exon 630, 634) et à partir de l'âge de 20 ans chez les autres sujets.

Les patients avec un FMTC peuvent bénéficier d'un dépistage de phéochromocytome et d'hyperparathyroïdie.



Conclusion

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

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

Le diagnostic peut être suggéré par l'examen cytologique du produit de ponction du nodule tumoral et par le dosage de la calcitonine sérique réalisé en base et après stimulation par la pentagastrine. La calcitonine sérique est un marqueur biologique sensible et spécifique de ce cancer, dont la concentration est corrélée au volume tumoral. L'interprétation de la concentration de calcitonine à l'échelon individuel doit tenir compte des circonstances où une hyperplasie bénigne des cellules C peut être observée. L'ACE est un marqueur moins fiable.

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

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

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

Le traitement de première intention du CMT reste aujourd'hui une exérèse chirurgicale la plus complète possible : thyroïdectomie totale associée à un curage récurrente bilatéral et à un curage jugulocarotidien au moins unilatéral. Afin de réaliser cette chirurgie dans de bonnes conditions et en un seul temps opératoire, il convient de diagnostiquer le CMT en préopératoire.

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

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



Résumés

RESUME:

Titre: carcinome médullaire de la thyroïde.

Mots clés: carcinome médullaire de la thyroïde, Néoplasie endocrinienne multiple 2, Calcitonine, Oncogène RET.

Auteur: Azizi Lamiae

Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) représente 6% des cancers thyroïdiens. Malgré sa rareté, il suscite un grand intérêt vu sa gravité particulière et son caractère héréditaire dans plus de 25% des cas.

Nous avons mené une étude rétrospective qui a inclue 6 patients ayant présenté un CMT durant une période de cinq ans allant de 2011 à 2015. Une étude descriptive de cet échantillon a été réalisée. Les résultats obtenus par la suite ont été comparés avec des études similaires.

Le sexe ratio a été 2F/1H, la moyenne d'âge a été de 34,2 ans (22-43), la tuméfaction cervicale antérieure a été la présentation clinique initiale dominante (50%), suivie des signes de dysthyroïdie (16,6%), une dyspnée (16,6%) et des adénopathies cervicales (16,6%). Aucun flush syndrome n'a été rapporté. Le taux de calcitonine était déterminé et élevé (1800 ng/l) chez un malade soit 16,6% des cas. Dans notre étude la recherche de NEM n'a pas été réalisée. L'étude anatomopathologique a été réalisée chez tous les patients, à l'examen macroscopique, la majorité des tumeurs avaient un aspect blanchâtre avec une taille variant entre 1,2 cm et 7,5 cm, à l'examen microscopique, la prolifération tumorale a été faite d'amas, d'îlots et de massifs de cellules tumorales dans 83,3% des cas, le cytoplasme a été éosinophile granulaire dans 33,3% des cas, les noyaux ont été ronds à ovoïdes et hyperchromatiques dans 66,6% des cas ainsi que le stroma a été fibro-hyalin dans 83,3% des cas dont deux cas ont montré de larges dépôts amyloïdes positifs au Rouge Congo. Tous nos patients ont été opérés.

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

ABSTRACT

Title: Medullary carcinoma of the thyroid

Keywords: Medullary carcinoma of the thyroid, Multiple endocrine neoplasia 2, Calcitonin, Oncogene RET.

Author: Azizi Lamiae

Thyroid medullary carcinoma (TMC) accounts for 6% of thyroid cancers. Despite its rarity, it arouses great interest given its particular gravity and hereditary character in more than 25% of cases.

We conducted a retrospective study that included 6 patients with a TMC during a five-year period from 2011 to 2015. A descriptive study of this sample was conducted. The results obtained subsequently were compared with similar studies.

The sex ratio was 2F / 1H, the mean age was 34.2 years (22-43), the anterior cervical swelling was the dominant initial clinical presentation (50%), followed by signs of dysthyroidism (16.6%), dyspnea (16.6%) and cervical adenopathy (16.6%). No flush syndrome was reported. The calcitonin level was determined and elevated (1800 ng / l) in a patient, ie 16.6% of the cases. In our study the search for NEM was not carried out. The pathological study was carried out in all patients, on macroscopic examination, the majority of tumors had a whitish appearance with a size varying between 1.2 cm and 7.5 cm, under microscopic examination, tumor proliferation was made of clusters, islets and masses of tumor cells in 83.3% of the cases, the cytoplasm was granular eosinophil in 33.3% of the cases, the nuclei were round to ovoid and hyperchromatic in 66.6% of the cases and the stroma were fibro-hyalin in 83.3% of the cases of which two cases showed large amyloid deposits positive to Red Congo. All our patients have been operated on.

In view of these results and after review of the literature, medullary carcinoma of the thyroid is characterized by a high metastatic potential, a relative slowness of evolution. The absence of CT dosing in preoperatively leads to a delay in the diagnosis of TMC.

ملخص

العنوان: سرطان النخاعي للغدة الدرقية

كلمات المفتاح: سرطان النخاعي للغدة الدرقية، نيوبلازما متعددة الغدد الصماء، كالسيتونين، الجين الورمي ريت.

المؤلف: لمياء عزيزي

يمثل سرطان النخاعي للغدة الدرقية 6 بالمئة من سرطانات الغدة الدرقية. وعلى الرغم من ندرته، فإنه يثير اهتماما كبيرا لخطورته وخاصيته الوراثية في 25 بالمئة من الحالات.

أجرينا دراسة استيعادية التي شملت 6 مريض مصابين بسرطان النخاعي للغدة الدرقية لمدة 5 سنوات من عام 2011 إلى عام 2015. وقد أجريت دراسة وصفية لهذه العينة. وتمت مقارنة النتائج المتحصل عليها بعد ذلك مع دراسات مماثلة.

و بلغت نسبة الجنس 2/1 لصالح الإناث، وبلغ متوسط العمر 34.2 سنة (22-43)، وكان تورم الرقبة الأمامية العرض السريري المهيمن (50 بالمئة)، يليها علامات الخلل في الغدة الدرقية (16,6 بالمئة)، وضيق التنفس (16,6 بالمئة)، وتورم العقد اللمفاوية الرقبية (16,6 بالمئة)، ولم تسجل أي حالة تعاني من متلازمة دافق. وتم تحديد معدل الكالسيتونين عند مريض واحد (16,6 بالمئة) حيث كانت النسبة عالية (1800 نانوغرام/لتر). في دراستنا لم يتم إجراء بحث عن نيم. وقد أجريت الدراسة النسيجية عند جميع المرضى، في الفحص بالعين المجردة فإن غالبية الأورام كانت ذات اللون الأبيض مع حجم يتراوح بين 1,2 سم و 7,5 سم، وفي الفحص المجهرى، الورم كان مكونا من مجموعات من الجزر الصغيرة والخلايا السرطانية واسعة النطاق في 83,3 بالمئة من الحالات، وكان السيتوبلازم حبيبي يوزيني في 33,3 بالمئة من الحالات، كانت النواة مستديرة إلى بيضوية الشكل مفرطة الإنصبغ في 66,6 بالمئة من الحالات وكذا السركومة كان فيبرو زجاجي في 83,3 بالمئة من الحالات بما في ذلك حالتين أظهرت ودائع أميلودية واسعة إيجابية في الكونغو الأحمر. جميع مرضانا أجرو عملية جراحية.

و نظرا هذه النتائج وبعد مراجعة الأدبيات، يتميز سرطان النخاعي للغدة الدرقية من إمكانات انتشارية واسعة وتطور بطيئ نسبيا. غياب فحص الكالسيتونين قبل الجراحة يؤدي إلى تأخير تشخيص سرطان النخاعي للغدة الدرقية.



Références

- [1] Leclère, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienger, J.-L., 2001. La thyroïde: des concepts à la pratique clinique, 2ème édition. ed. Elsevier Masson.
- [2] Nikiforov, Y.E., Biddinger, P.W., Thompson, L.D.R., 2012. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology. Lippincott Williams & Wilkins.
- [3] Leclère J. OJ, Rousset B., Schienger J.L., Wémeau J.L.,. 2001. La thyroïde. Amsterdam: Elsevier.
- [4] Horn RC. Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of 7 cases. Cancer 1951;4:697-707.
- [5] Hazard JB, HawkWA, Crile Jr. G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 1959;19: 152-61.
- [6] Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinico- pathologic entity. J Clin Endocrinol Metab. 1959;19(1):152-161.
- [7] Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol. 1966;19(2):114-118.
- [8] Bussolati G, Foster GV, Clark MB, et al. Immunofluorescent localisation of calcitonin in medullary C-cell thyroid carcinoma, using antibody to the pure porcine hormone. Virchows Arch B Cell Pathol. 1969;2(3):234-238.

- [9] Meyer JS, Abdel-Bari W. Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N Engl J Med.* 1968;278(10):523-529.
- [10] Davies L, Welch HG. 2006. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama* 295(18):2164-7.
- [11] Netea-Maier RT, Aben KK, Casparie MK, den Heijer M, Grefte JM, Slootweg P, Hermus A. 2008. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer* 123(7):1681-4.
- [12] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. 2007. Medullary thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 68(5):325-31.
- [13] Colonna, M., Bossard, N., Guizard, A.-V., Remontet, L., Grosclaude, P., le réseau FRANCIM, 2010. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann. Endocrinol.* 71, 95–101. doi:10.1016/j.ando.2009.11.006
- [14] Compte rendu de congrès / Annales d'Endocrinologie 69 (2008) 74–95
Les carcinomes médullaires de la thyroïde: expérience du service d'endocrinologie et métabolisme, CHRU de Lille, France, A.-S. Balavoine 10.1016/j.ando.2007.10.008.
- [15] Guerrier B, Zanaret M, Clech GL, Santini J. Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Les monographies amplifon. Édition 2006; 41: 31-36, 169- 179.

- [16] Franc B, Modigliani E. Le carcinome médullaire de la thyroïde: Evolution des concepts. Arch Anat Cytol Pathol 1998; 46 : 100- 111.
- [17] 506 SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 486–516
P673 Les carcinomes médullaires de la thyroïde: expérience du service
N.E. Haraj, A. Chadli, S. El Aziz, A. Farouqi (Dr) * CHU de Casablanca,casablanca.
- [18] Annales d'Endocrinologie 73 (2012) 306
335<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.245> P097 Cancer
médullaire de la thyroïde (CMT): à propos de 21cas N.E.H. Khelil a, ,
S.M. Meghelli a , L. Loudjedi b , N. Berber a Service de médecine
nucléaire, faculté de médecine B.-Benzerdjeb, CHU T.-Damerdji,
Tlemcen, Algérie b Service de médecine nucléaire, CHU T. Damerdji,
Tlemcen, Algérie .
- [19] Roman, S., Lin, R., Sosa, J.A., 2006. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 107, 2134–2142. doi:10.1002/cncr.22244
- [20] Fardon JR, Leight GS, Dilley WG, Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a new clinical entity. Br J Surg 1986;73:278-81
- [21] Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenja J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid: a syndrom. Cancer 1968;22:293-6.
- [22] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid. Am J Med 1961;31:163-6

- [23] Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:156-61.
- [24] Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Lett* 2004:197-211.
- [25] Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, et al. RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5448-51.
- [26] Menko FH, Luijt RB, de Valk IA, et al. Atypical NEM2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:393-7.
- [27] Eng C, Clayton D, Schuffenaker I, et al. The relationship between specific RET prot-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
- [28] Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation in the RET proto-oncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4112-45.
- [29] Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, et al. Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3999-4003.

- [30] Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary- hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:487-91.
- [31] Gimm O, Niederle BE, Weber T, et al. RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: a mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? *Surgery* 2002;132:952-9.
- [32] Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, et al. Timing and extend of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations non affecting codon 634. *Word J Surg* 2004;28:1312-6.
- [33] Machens A, Gimm O, Hinze R, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1104-9.
- [34] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746-53.
- [35] Bartsh DK, Hasse C, Schug C, et al. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:128-32.
- [36] Pigny P, Bauters C, Wemeau JL, et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;4:1700-4.

- [37] SFE Paris 2013 Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 270–271 Les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT), expérience du a service de diabéto-endocrinologie, CHU de Besançon, Besançon, France b Service d'oncologie endocrinienne-médecine nucléaire, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France c Unité de génétique moléculaire, hospices Civils de Lyon, Lyon, France d Service d'endocrino-diabétologie, CHU de la Guadeloupe, Pointe à Pitre, France e Service d'endocrinologie, CHU de Nantes, Nantes, France f Service d'endocrino-diabétologie, CHU de Rennes, Rennes, France g Service d'endocrinologie, CHU de Nancy, Nancy, France h Département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU d'Angers, Angers, France i Service de médecine interne nutrition-endocrinologie, hôpital Lariboisière, Paris, France j Service de médecine interne B, hôpital Bretonneau, Tours, France k Fédération d'endocrinologie, hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
- [38] SFE Paris 2013 / Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 345–377, Le carcinome médullaire de la thyroïde. À propos de 7 cas, expérience du service d'ORL, hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.471>.
- [39] SFE Angers 2015 / Annales d'Endocrinologie (2015) 412–453, Association rare : hyperthyroïdie et carcinome médullaire de la thyroïde. Expérience du service de médecine nucléaire, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie.

- [40] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070- 5. [113] d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:569- 75.
- [41] P157 Carcinome médullaire de la thyroïde : importance de l'évidement ganglionnaire, expérience du service d'ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
- [42] SFE Paris 2013 / Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 345–377. Les cancers médullaires de la thyroïde : aspects phénotypiques et évolutifs, expérience du service endocrinologie, CHU de Bab El Oued, Alger, Algérie.
- [43] Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. Causes of death in patients with medullary cancer of the thyroid. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine. *Presse Med* 1996;25: 1819- 22.
- [44] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
- [45] Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, et al. Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3999-4003.
- [46] N'Guyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001;144:37-44.

- [47] Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. 2004. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(3):299-310.
- [48] Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. 2010. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22(6):475-85.
- [49] Hedinger C. WED, Sobin L.H. 1988. Histological typing of thyroid tumors. Berlin, Germany: Springer-Verlag.
- [50] Rosai J. CML, De Lellis R.A. . 1992. Tumors of the thyroid gland. Washington, DC: Forces Institute of Pathology.
- [51] Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN et al. Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003;134:425-31.
- [52] Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001;55:403-9.
- [53] GiraudetAL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4185- 90.
- [54] C. Dromain et al, MR Imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques, *AJR* 2003;180:121-128
- [55] AL Giraudet et al, Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:4185-4190

- [56] P Szavscur et al, Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissection in medullary thyroid cancer patients, EUR J Surg Oncol 2005;31(2):183-90
- [57] A. Oudoux et al, Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy, J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(12):4590-7
- [58] Daumerie C. Serum calcitonin estimation in medullary thyroid cancer: basal or stimulated levels? Thyroid Res 2013;6(Suppl. 1):S4.
- [59] Niccoli-Sire P, Conte-Devoix B. Cancer médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Ophranet; Octobre 2007.
- [60] Pina G, Dubois S, Murat A, Berger N, Niccoli P, Peix JL, et al. Is basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin-stimulation test? Clin Endocrinol 2013;78: 358–64.
- [61] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163–8.
- [62] Hahms JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. Thyroid 2001;11:73– 80.

- [63] Karges W, Dralle H, Raue F, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidenced-based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–8.
- [64] Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002;26:886–90.
- [65] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non-neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:515–9.
- [66] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998;22:722–8.
- [67] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338–41.
- [68] Malamitsi J, Kosmidis PA, Papadopoulos S, Petounis A, Linos DA. 2002. Contribution of an Anti-CEA Fab' scan in the detection of medullary thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 27(6):447-8.
- [69] Fletcher RH. 1986. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104(1):66-73.

- [70] Mendelsohn G, Wells SA, Jr., Baylin SB. 1984. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 54(4):657-62.
- [71] Wells SA, Jr., Haagensen DE, Jr., Linehan WM, Farrell RE, Dilley WG. 1978. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 42(3 Suppl):1498-503.
- [72] Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SK. 2009. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3):861-8.
- [73] Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kranzlin M, Muller-Brand J, de Groot JW, Kema IP, Links TP, Muller B. 2010. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 116(1):31-40.
- [74] Steenbergh PH, Hoppener JW, Zandberg J, Van de Ven WJ, Jansz HS, Lips CJ. 1984. Calcitonin gene related peptide coding sequence is conserved in the human genome and is expressed in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 59(2):358-60.
- [75] Ball D. 2000. Medullary thyroid carcinoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [76] Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. 2004. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(3):299-310.

- [77] [Nehar D, Lombard-Bohast C, Olivieri S, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow up of endocrine tumors. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:644-52.
- [78] Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. Atlas of Tumor Pathology; 3rd series, fascicle 5.
- [79] OzkaraSK, GurbuzY, MuezzinogluB, et al. Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. Endocr Pathol. 2002;13:167–171.
- [80] Huss LJ, Mendelsohn G. Medullary carcinoma of the thyroid gland: an encapsulated variant resembling the hyalinizing trabecular (paraganglioma-like) adenoma of thyroid. Mod Pathol. 1990;3:581–585.
- [81] Sikri KL, Varndell IM, Hamid QA, et al. Medullary carcinoma of the thyroid: an immunocytochemical and histochemical study of 25 cases using eight separate markers. Cancer. 1985;56:2481–2491.
- [82] Gould VE, Wiedenmann B, Lee I, et al. Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. Am J Pathol. 1987;126:243–257.
- [83] De Lellis RA, Williams ED. Tumors of thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004:49–133. World Health Organization Classification of Tumours; vol 8.

- [84] Baloch ZW, LiVolsi VA. Neuroendocrine tumors of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(suppl):S56–S67.
- [85] Saad MF, Ordonez NG, Guido JJ, et al. The prognostic value of calcitonin immunostaining in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:850–856.
- [86] Erickson LA, Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Adv Anat Pathol*. 2004;11:175–189.
- [87] Zajac JD, Penschow J, Mason T, et al. Identification of calcitonin and calcitonin gene-related peptide messenger ribonucleic acid in medullary thyroid carcinomas by hybridization histochemistry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62: 1037–1043.
- [88] Lloyd RV. Use of molecular probes in the study of endocrine diseases. *Hum Pathol*. 1987;18:1199–1211.
- [89] Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):425-437.
- [90] Collins BT, Cramer HM, Tabatowski K, et al. Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid. Cytomorphology, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Cytol* 1995;39(5):920-930.

- [91] Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, et al. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer*. 1998;84(5):295-302.
- [92] Green I, Ali SZ, Allen EA, et al. A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma. Fine-needle aspiration findings in 19 cases. *Cancer* 1997;81(1): 40–44.
- [93] Bose S, Kapila K, Verma K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immuno- cytochemical, and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol*. 1992;8(1):28-32.
- [94] Us-Krasovec M, Auersperg M, Bergant D, et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland: diagnostic cytopathologic characteristics. *Pathologica*. 1998;90:5-13.
- [95] Filie AC, Asa SL, Geisinger KR, et al. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):438-441.
- [96] Albores-Saavedra J, LiVolsi VA, Williams ED (1997). Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2: 137-146.
- [97] Hazard JB, Hawk WA, Crile GJr (1959). Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 19: 152-161.
- [98] Horn RC (1951). Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphomogical variant and report of 7 cases. *Cancer* 4: 697-707.

- [99] Papotti M, Sambataro D, Pecchioni C, Bussolati G (1996). The Pathology of Medullary Cacinoma of the Thyroid: Review of the Literature and Personal Experience on 62 Cases. *Endocr Pathol* 7: 1-20.
- [100] Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C (1985). Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 9: 577-594.
- [101] Harach HR, Bergholm U (1993). Medullary carcinoma of the thyroid with carcinoid-like features. *J Clin Pathol* 46: 113-117.
- [102] Martin-Lacave I, Gonzalalez-Campora R, Moreno-Fernandez A, Sachez-Gallego F, Montero C, Galera-Davidson H (1988), Mucosubstances in medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 13: 55-66.
- [103] Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG (1983). Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 107: 70-74.
- [104] Drimen D, Murray D, Kovacs K, Stefaneanu L, Higgins HP (1991). Encapsulated medullary carcinoma of the thyroid. A morphologic study including immunocytochemistry, electron microscopy, flow cytometry, and in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 15: 1089-1095.
- [105] Kakudo K, Miyauchi A, Takai S, Katayama S, Kuma K, Kitamura H (1979). C cell carcinoma of the thyroid_papillary type. *Acta pathol Jpn* 29: 653-659.

- [106] DeLellis RA, Rule AH, Spiler I, Nathanson L, Tashjian AHJr, Wolfe HJ (1978). Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 70: 587-594.
- [107] Lloyd RV, Sisson JC, Marangos PJ (1983). Calcitonin, carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 51: 2234-2239.
- [108] Wang W, Johansson H, Bergholm U, Wilander E, Grimelius L (1996). Apoptosis and Expression of the Proto-Oncogenes bcl-2 and p53 and the Proliferation Factor Ki-67 in Human Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol* 7: 37-45.
- [109] Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Gould VE, Johannessen JV (1985). Medullary carcinoma of the thyroid gland: an immunocytochemical study. *Ultrastruct Pathol* 8: 25-41.
- [110] Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Nesland JM, Holm R, Damjanov I (1990). Lectin histochemistry and ultrastructure of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Arch Pathol Lab Med* 114: 369-375.
- [111] Matias-Guiu X, Laguette J, Puras-Gil AM, Rosai J (1997). Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol* 21: 754-762.
- [112] Lam KY, Lui MC, Lo CY. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27:631–635.

- [113] Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun 6. [Epub ahead of print].
- [114] Moley, J.F., DeBenedetti, M.K., 1999. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann. Surg.* 229, 880–887; discussion 887–888.
- [115] Scollo, C., 2003. Rationale for Central and Bilateral Lymph Node Dissection in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2070–2075. doi:10.1210/jc.2002-021713
- [116] Edge, S.B., American Joint Committee on Cancer, 2010. *AJCC cancer staging manual*. Springer, New York.
- [117] Algeciras-Schimmich, A., Preissner, C.M., Theobald, J.P., Finseth, M.S., Grebe, S.K.G., 2009. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 861–868. doi:10.1210/jc.2008-1862
- [118] Miyauchi, A., Onishi, T., Morimoto, S., Takai, S., Matsuzuka, F., Kuma, K., Maeda, M., Kumahara, Y., 1984. Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 199, 461–466.
- [119] Barbet, J., Champion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J.-F., GTE Study Group, 2005. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 6077–6084. doi:10.1210/jc.2005-0044

- [120] Laure Giraudet, A., Al Ghulzan, A., Aupérin, A., Leboulleux, S., Chehboun, A., Troalen, F., Dromain, C., Lumbroso, J., Baudin, E., Schlumberger, M., 2008. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 158, 239–246. doi:10.1530/EJE-07-0667
- [121] Meijer, J.A.A., le Cessie, S., van den Hout, W.B., Kievit, J., Schoones, J.W., Romijn, J.A., Smit, J.W.A., 2010. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 72, 534–542. doi:10.1111/j.1365- 2265.2009.03666.x
- [122] Gawlik, T., d' Amico, A., Szpak-Ulczo, S., Skoczylas, A., Gubała, E., Choraży, A., Gorczewski, K., Włoch, J., Jarząb, B., 2010. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid Res.* 3, 10. doi:10.1186/1756-6614-3-10
- [123] Pacini, F., Castagna, M.G., Cipri, C., Schlumberger, M., 2010. Medullary thyroid carcinoma. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* 22, 475–485. doi:10.1016/j.clon.2010.05.002
- [124] Schlumberger M. PF. 2003. *Thyroid Tumors*. Paris: Nucléon.
- [125] Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. 2008. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(1):22-32.

- [126] INCa. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique – cancer médullaire familial – Néoplasie endocrinienne multiple de type 2, 2009.
- [127] Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009 ; 19 : 565-612.
- [128] Niccoli-Sire P. Cancer médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2). GTE, 2006.
- [129] Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. 1990. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 76(5):480-3.
- [130] Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. 2000. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 83(6):715-8.
- [131] Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. 1985. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56(9):2155-60.
- [132] Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP, 3rd. 1994. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73(2):432-6.

- [133] Dadan J, Wolczynski S, Sawicki B, Chyczewski L, Azzadin A, Dzieciol J, Puchalski Z. 2001. Preliminary evaluation of influence of gemcitabine (Gemzar) on proliferation and neuroendocrine activity of human TT cell line: immunocytochemical investigations. *Folia Histochem Cytobiol* 39(2):187-8.
- [134] [Kaczirek K, Schindl M, Weinhausel A, Scheuba C, Passler C, Prager G, Raderer M, Hamilton G, Mittlbock M, Siegl V and others. 2004. Cytotoxic activity of camptothecin and paclitaxel in newly established continuous human medullary thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2397-401.
- [135] Koga K, Hattori Y, Komori M, Narishima R, Yamasaki M, Hakoshima M, Fukui T, Maitani Y. 2010. Combination of RET siRNA and irinotecan inhibited the growth of medullary thyroid carcinoma TT cells and xenografts via apoptosis. *Cancer Sci* 101(4):941-7.
- [136] Kraeber-Bodere F, Sai-Maurel C, Campion L, Faivre-Chauvet A, Mirallie E, Cherel M, Supiot S, Barbet J, Chatal JF, Thedrez P. 2002. Enhanced antitumor activity of combined pretargeted radioimmunotherapy and paclitaxel in medullary thyroid cancer xenograft. *Mol Cancer Ther* 1(4):267-74.
- [137] Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, Kegel T, Dralle H, Schmoll HJ, Bockisch A, Mann K. 2010. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 42(1):61-4.

- [138] Strock CJ, Park JI, Rosen DM, Ruggeri B, Denmeade SR, Ball DW, Nelkin BD. 2006. Activity of irinotecan and the tyrosine kinase inhibitor CEP-751 in medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):79- 84.
- [139] Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. 1996. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6(4):305-10.
- [140] Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M. 2003. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 88(10):1537-42.
- [141] Herbst, R.S., Heymach, J.V., O'Reilly, M.S., Onn, A., Ryan, A.J., 2007. Vandetanib (ZD6474): an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 16, 239–249. doi:10.1517/13543784.16.2.239.
- [142] Rodríguez-Antona, C., Muñoz-Repeto, I., Inglada-Pérez, L., de Cubas, A.A., Mancikova, V., Cañamero, M., Maliszewska, A., Gómez, A., Letón, R., Leandro-García, L.J., Comino-Méndez, I., Sanchez, L., Alvarez- Escolá, C., Aller, J., Cascón, A., Robledo, M., 2013. Influence of RET mutations on the expression of tyrosine kinases in medullary thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer* 20, 611–619. doi:10.1530/ERC- 12-0316.

- [143] Poupak Fallahi, Silvia Martina Ferrari, Enke Baldini, Marco Biricotti, Salvatore Ulisse, Gabriele Materazzi, Paolo Miccoli & Alessandro Antonelli, The safety and efficacy of vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2016;16: 1109-1118.
- [144] Tamagnini P, Bernante P, Piotto A, et al. Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann Chir* 2001;126: 762–7. Citer dans *Annales d'Endocrinologie* 2007 , 68 : 325-331
- [145] Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890–901. Citer dans *Annales d'Endocrinologie* 2007 , 68 : 325-331.

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.

- œ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- œ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- œ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- œ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- œ Les médecins seront mes frères.*
- œ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- œ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- œ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- œ 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.
- و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
- و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.
- و الله على ما أقول شهيد.

السرطان النخاعي للغدة الدرقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: لمياء عزيزي

المزودة في: 30 ماي 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان النخاعي للغدة الدرقية – نيوبلازما متعددة الغدد الصماء – كالسيتونين –
الجين الورمي RET.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: نجاة محاسني

أستاذة في علم التشريح الدقيق

مشرفة

السيدة: كوثر زناطي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: أحمد جاهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيدة: زكية برونوسي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: الحاج عمر المالقي

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء