

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 464

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
DU CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE
A PROPOS DE 11 CAS A L'INO**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Nezha EL BAHAOUI
Née le 30 Janvier 1992 à Kénitra
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer médullaire de la thyroïde – Calcitonine – Thyroïdectomie totale –
Curage ganglionnaire.

JURY

Mr. M. RAOUF Professeur de Chirurgie Générale et Digestive	PRESIDENT
Mr. A. BOUGTAB Professeur de Chirurgie Générale et Digestive	RAPPORTEUR
Mr. S. BENAMR Professeur de Chirurgie Générale et Digestive	} JUGES
Mr. T. KEBDANI Professeur de Radiothérapie et Oncologie Médicale	
Mme. H. GUERROUJ MRABET Professeur Médecine Nucléaire	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
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. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

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

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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



Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

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

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

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

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

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
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*

Génétique
Réanimation Médicale

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



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

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



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

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*

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

ORL

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



Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika

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
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie



Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*

Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 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
 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



Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

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
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

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*

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
 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

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
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques



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*

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 Naïma
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

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère mère
BOUBKRI HABIBA

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement
et votre courage sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter,
nous reconforter et nous montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour
que nous ne manquions de rien.*

Vous êtes une mère formidable.

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans
la bonne santé et le bonheur.*

A mon très cher père
ELBAHAOUI MOHAMED

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice
déployé pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques
et moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier
pour nous.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons
appris à compter sur nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne
les prix « Père Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une
bonne santé et une vie heureuse.*

A ma très chère sœur

EL BAHAOUI FATIMA ZAHRA

Tu as toujours été une amie fidèle.

*Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours impressionnée
Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes études.*

Mon amour pour toi est si profond.

A mon cher frère

EL BAHAOUI YOUSSEF

*Tu me manques énormément et chaque jour qui passe,
je ne cesse de remémorer tous les bons moments passés ensemble.
Sois assuré de toute mon affection et ma tendresse, avec tous mes
souhais de réussite dans ta vie privée et professionnelle.*

A mon très cher mari

ZIOUDI Mounir

*Aucun mot ne saurait exprimer
mes sentiments les plus profonds envers toi.
Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse
sans égale, ton profond attachement m'ont permis
de réussir mes études.
Je t'assure que sans ton aide,
tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

A ma tante BOUBKRI KHADIJA

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect.

Votre soutien moral et vos conseils m'ont beaucoup

servi dans mes études.

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous

donne la joie et le bonheur.

A mes grands-parents maternels

ET paternels,

A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands

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

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A ma nouvelle famille Zioudi

*Je vous exprime ma reconnaissance et je vous souhaite
ainsi qu'à vos enfants bonheur et bonne santé.*

A mes amies et amis :

*Imane Laghrich, Nassima Ouguerzi, Maha Ezzouirchi, Sara Altheyan,
Amal Mokhtari, Rim Laaboudi, Anissa Benjafer, Loubna El
Kaissoumi, Asmae Abdelmoutaleb, Sanae Sialiti, hanan berbouch....
N'oubliant Pas Mes Collègues Et Amis De Travaux : Ahallat Anas,
Omar Belkouchi, Dahiri Mustapha, Talal Grimi Et Marouane
Ouzzahra.....*

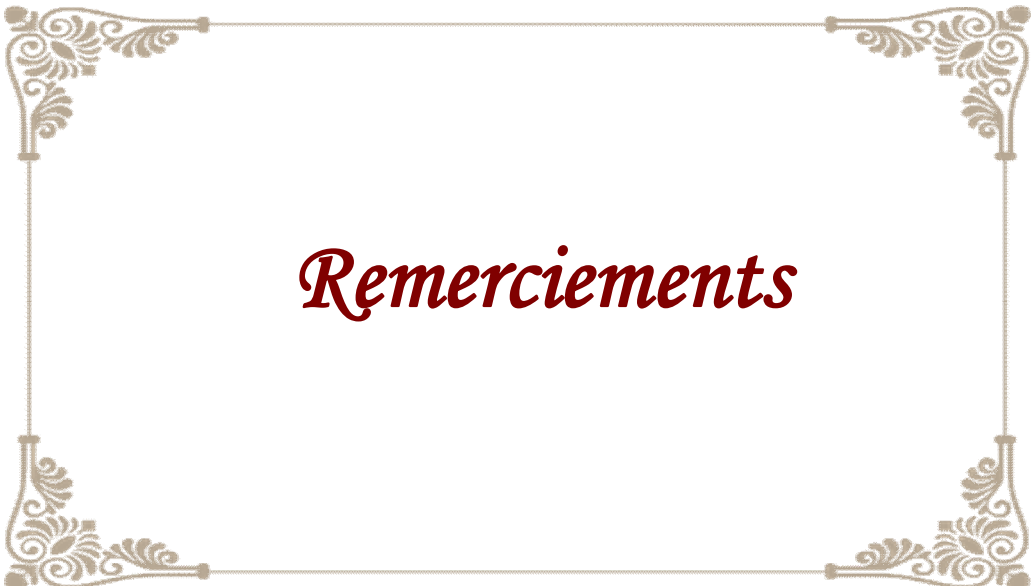
*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi
des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*

*Au personnel du service de chirurgie II et du bloc
opératoire à l'institut national d'oncologie de rabat*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

*A toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur RAOUF MOHSINE
Professeur de la CHIRURGIE GENERALE ET ONCOLOGIQUE

Vous avez aimablement accepté de présider le jury
de cette thèse, j'en suis touché.

Lors de mes années d'études universitaires et cursus hospitalier,
j'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants ; j'ai ainsi pu apprécier
la clarté et la précision de l'enseignement que vous nous avez dispensé.
Avec tout le respect que je vous dois, veuillez trouver ici, l'expression de
mon profond respect et mes vifs remerciements.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur BOUGTAB ABDESLAM
Professeur de la CHIRURGIE GENERALE ET ONCOLOGIQUE

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche
d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude tout en vous témoignant mon respect.*

À notre maître et juge de thèse

Mr. BENAMER SAID

Professeur de la CHIRURGIE GENERALE ET ONCOLOGIQUE

*C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de ma thèse. Nous avons toujours été impressionnés
par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, mes dévouements et mon éternelle
reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur

KEBDANI TAYEB

Professeur

RADIOTHERAPIE ET ONCOLOGIE MEDICALE

*Vous me faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en gage de mon grand
respect et ma profonde reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse
Mme. GUERROUJ HASNAË
Professeur de médecine nucléaire

Vous m'avez honorées d'accepter avec grande
sympathie de siéger parmi mon jury de thèse.
Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

A Professeur SOUADKA AMINE
Chirurgie générale et oncologique

*Je vous remercie pour votre estimable participation dans l'élaboration
de ce travail ainsi la formation chirurgicale au sein du service.
Permettez-moi de vous exprimer m'admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles.
Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect
et mes vifs remerciements.*



Liste des abréviations

ABREVIATION

5FU	: 5 fluoro-uracile
ACE	: antigène carcinoembryonnaire
ADP	: adénopathie
AEG	: altération de l'état général
ATCD	: antécédents
CMT	: cancer médullaire de la thyroïde
CT	: calcitonine
DIT	: diiodotyrosine
F-CMT	: carcinome médullaire de la thyroïde familial
GETC	: groupement européen de coopération territoriale
GMHN	: goitre multi hétéro nodulaire
Gy	: gray
HCC	: hyperplasie des cellules C
HPT	: Hyperparathyroïdie
HTA	: hypertension artérielle
INO	: institut national d'oncologie
Io	: iode organique
IRM	: imagerie par résonance magnétique
J-C	: jugulo-carotidien
MIT	: monoiodotyrosine
NEM	: Néoplasie Endocrine Multiple
Pg	: pentagastrine
R2	: résection avec résidu macroscopique

RAS	: rien à signaler
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
T3	: triiodothyronine
T4	: tétraiodothyronine
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomographie par émission de positons
Tg	: thyroglobuline
Tpo	: thyroperoxydase
TSH	: thyroéostimuline



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Développement embryonnaire de la glande thyroïde.....	5
Figure 2: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
Figure 3: Contrôle de la fonction thyroïdienne.....	9
Figure 4 : a et b : Position normale et anatomie de la glande thyroïde	13
Figure 5 : Os hyoïde, larynx, glande thyroïde, trachée : vue antérieure	14
Figure 6 : Coupe transversale des viscères du cou à hauteur du second anneau trachéal	17
Figure 7: Vascular anatomy of the thyroid gland	18
Figure 8: Vascularisation de la glande thyroïde	19
Figure 9 : Nerfs de la glande thyroïde.....	22
Figure 10: Relations variables entre la branche externe du nerf laryngé supérieur et les vaisseaux thyroïdiens supérieurs.	24
Figure 11 : Les régions lymphatiques du cou.....	25
Figure 12 : Position anatomique des glandes parathyroïdes.....	28
Figure 13 : Variétés anatomiques des glandes parathyroïdes.....	28
Figure: 14 Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial.....	47
Figure: 15 Cellules C normales et hyperplasie à cellules C (HCC). Immunomarquage par la calcitonine (Dako).	47
Fig: 16 Répartition des malades en fonction de l'âge.....	52
Fig 17: Répartition des cas en fonction du sexe.....	53
Fig 18: Répartition des cas selon l'origine géographique	54
Fig 19: Répartition des cas selon leur profession.....	55
Fig 20: Répartition des cas selon le motif de consultation	59
Fig 21: Récidive loco régionale.....	59
Fig 22: Répartition des cas selon la durée d'évolution.....	60
Fig 23: Répartition des cas selon les signes fonctionnels	62
Fig 24: Répartition des cas selon le siège des adénopathies	63
Fig 25: Répartition des cas selon le siège de la tumeur	64
Fig 26: Données de l'échographie.....	66
Fig 27: Résultats de la radiographie pulmonaire.....	69
Fig 28: Résultats de l'échographie abdominale.....	70

Fig 29 : Photo d'une vue opératoire montrant une incision en U permettant un curage jugulocarotidien complet.....	73
Fig 30 : Photos de vue opératoire montrant une incision de type Kocher pour hémithyroïdectomie gauche.	74
Fig 31 : Pièce opératoire de thyroïdectomie totale.	75
Fig 32 : Pièces de thyroïdectomie totale + curage.....	75
Fig 33: Indication de la radiothérapie externe.....	79
Fig 34: Suites lointaines après traitement chirurgical.....	80
Fig 35 : Modèle d'épissage avec intervention d'un facteur spécifique (ovale rouge} qui engage l'épissage dans la voie de formation de l'ARNm du CGRP. Les parties roses et rouges représentent les régions codantes, pA représente le site de polyadénylation	85
Fig 36 : Taux d'incidence dans le monde chez la femme (taux standardisés monde [TSM]) selon l'histologie, période 1998–2002	90
Fig 37: Les Séries Etudiées.....	91
Fig 38: comparaison du sexe dans les séries.....	92
Fig. 39 : Évolution des taux d'incidence (standardisés sur l'âge) selon les pays de la période 1973–1977 à 1998–2002 chez les femmes	93
Fig 40 : Cancers féminins les plus fréquents au Maroc	94
Fig 41: Comparaison des circonstances de découverte dans les séries étudiées	98
Fig 42 : Scintigraphie montrant (à gauche) un nodule froid.	106
Fig 43 : Scintigraphie thyroïdienne normale.....	106
Fig 44 : Nodule solide hypoéchogène.	108
Fig 45 : Coupe échographique transversale d'un lobe thyroïdien droit normal.....	108
Fig 46 : Classification TI-RADS.....	110
Fig 47: Arbre décisionnel pour l'évaluation diagnostique des nodule(s) thyroïdien(s).....	115
Fig 48 : Arbre décisionnel autorisant des mesures de prévention primaire et secondaire du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) par combinaison du dosage radioimmuno-métrique systématique de la calcitonine mature sérique (CT), de la réalisation de test à la pentagastrine (test Pg) et de la recherche de mutation au niveau du proto-oncogène RET.	138

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des malades en fonction de l'âge :.....	52
Tableau II : Répartition des malades en fonction du sexe	53
Tableau III : répartition des cas selon leur origine géographique.....	54
Tableau IV : répartition des cas selon leur profession.....	55
Tableau V : Antécédents pathologiques des cas.....	56
Tableau VI : Type d'interventions chirurgicales des malades ayant déjà le diagnostic posé	57
Tableau VII : Répartition des cas selon le motif de consultation.....	58
Tableau VIII : Répartition des cas selon la durée d'évolution	60
Tableau IX : Répartition des cas selon les signes fonctionnels.....	61
Tableau X : Répartition des cas selon le siège des adénopathies	63
Tableau XI : Répartition des patients selon le siège de la tumeur.....	64
Tableau XII : Données de l'échographie	65
Tableau XIII : Dosage biologique	67
Tableau XIV : Les examens para-cliniques	68
Tableau XV : Résultats de la radiographie pulmonaire	69
Tableau XVI : Résultats de l'échographie abdominale.....	70
Tableau XVII : Détails des gestes opératoires	72



Sommaries

INTRODUCTION	1
RAPPELS	3
I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE	4
I.1. Embryologie et contrôle moléculaire de l'ontogénèse thyroïdienne	4
I.2. Physiologie thyroïdienne	6
I.2.1. Hormonosynthèse	6
I.2.2. Régulation de l'hormonosynthèse	8
I.2.3. Effets des hormones thyroïdiennes	10
a. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal.....	10
b. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	10
c. Effets spécifiques d'organes.....	11
II. ANATOMIE CHIRURGICALE	12
II.1. Glande thyroïde.....	12
II.2. Rapports de la thyroïde	15
II.2.1. Rapports superficiels	15
II.2.2. Rapports profonds	15
a. Axe aéro-digestif	15
b. Axe vasculo-nerveux latéral du cou	16
c. Rapports importants sur le plan chirurgical	16
II.3. Vascularisation de la glande thyroïde:	18
II.3.1. Les artères	18
II.3.2. Les veines.....	20

II.4. Innervation.....	20
II.4.1. Le nerf laryngé inférieur (nerf récurrent).....	20
II.4.2. Le nerf laryngé supérieur	23
II.5. Drainage lymphatique	24
II.6. Glandes parathyroïdes	26
III. PHYSIOPATHOLOGIE	29
III.1.Définition de l'OMS	29
III.2. Origine embryologique	30
III.3. Physiopathologie génétique et moléculaire	31
III.3.1 Forme familiale	31
III.3.2 Forme sporadique.....	33
III.3.3 Mutation gène RET et tumorigenèse des cellules C	34
III.4. Physiopathologie fonctionnelle	35
III.4.1 Gène calcitonine	35
III.4.2 Calcitonine et marqueurs tumoraux	36
IV.ANATOMIE PATHOLOGIE	38
IV .1. Diagnostic de cancer médullaire	38
IV1.1 Diagnostic histologique du CMT.....	38
IV.1.2 Formes Particulières	40
IV.1.3 Diagnostic immunohistochimique de CMT	40
IV.1.4 Diagnostics différentiels du CMT.....	42
IV.1.5 Cancers mixtes médullaires et vésiculaires	42

IV.2. Diagnostic pré- et peropératoire de cancer médullaire de la thyroïde.....	44
IV.2.1 Cytoponction thyroïdienne	44
IV.2.2 Examen extemporané	46
VI. 3. Extension tumorale.....	48
MATERIELS ET METHODES	49
I. MATERIELS	50
II. METHODES	50
1. Critères d'inclusion :	50
2. Critères d'exclusion	50
3. Variables	50
4. Saisie et analyse des données	50
RESULTATS	51
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	52
I.1. Age	52
I.2. Sexe	53
I.3. Origine des malades :	54
I.4. Profession des malades	55
I. 5 Antécédents pathologiques	56
II. DONNES CLINIQUES	58
II.1. Motif de consultation	58
II.2. Durée d'évolution	60
II.3 Examen clinique	61
II.3.1. Signes fonctionnels	61
II.3.2. Adénopathies	63

II.3.3. Siège de la tumeur	64
III. BILAN PARA-CLINIQUE	65
III.1.Scintigraphie thyroïdienne	65
III.2.Echographie cervicale	65
III.3.Bilan biologique	67
III.4.Autres examens para-cliniques	68
IV- BILAN D'EXTENSION	69
V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	71
V.1. Traitement chirurgical.....	71
V.1.1. Chirurgie thyroïdienne	71
V.1.2. Chirurgie ganglionnaire	71
V.1.3. Anatomie-pathologique	76
V.1.4.Suites immédiates.....	78
V.2. Radiothérapie externe	78
V. 3. Hormonothérapie	79
V.4. Chimiothérapie	79
VI- SUITES LOINTAINES	80
DISCUSSION	82
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	84
I.1. Historique	84
I.2 Incidence	86
I.3. Âge	91
I.4.Sexe	92
I.4. Origine des malades	95

I.5. Antécédents pathologiques	96
II. ETUDE CLINIQUE	97
II.1. Motif de consultation	97
II.2. Durée d'évolution	99
II.3. Examen clinique	99
II.3.1. Signes fonctionnels	99
II.3.2. Adénopathies	99
III. BILAN PARA-CLINIQUE	100
III.1 Bilan biologique	100
III.1.1 : Marqueur biologique tumoral du CMT : la calcitonine (CT)	100
III.1.2 : Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT	103
III.1.3: Autres marqueurs biologiques	105
III.2. Bilan radiologique	105
III.2.1 : Scintigraphie thyroïdienne	105
III.2.2 : Echographie thyroïdienne	107
III.2.3. CYTOPONCTION ET BIOPSIE	111
IV- DIAGNOSTIC D'UNE FORME FAMILIALE DE CMT	112
V-BILAN D'EXTENSION	114
VI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	117
VI.1. Traitement chirurgical	117
VI.1.1. Chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire:	117
VI.1.2 Chirurgie ganglionnaire	119
VI.1.3. Examen histologique extemporané	120
VI.1.4. Accidents per-opératoires	121

VI.1.5. Anatomie-pathologique	121
V.1.6.Suites immédiates.....	122
VI.2. Radiothérapie externe	123
VI.2.1.Modalités	123
VI.2.2.Complications de la radiothérapie externe	123
VI.3. Hormonothérapie.....	124
VI.4. Chimiothérapie	125
VI.5. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle	126
VI.6. Autres traitements.....	127
VI.7. Nouvelles perspectives thérapeutiques : la thérapie ciblée par la génétique	127
VII- INDICATIONS THERAPEUTIQUES	128
VIII. PRONOSTIC DU CMT.....	130
IX. SURVEILLANCE ET SUITES LOINTAINES	131
X.PREVENTION DU CMT SOUS TOUS SES ASPECTS	134
X.1.Prévention secondaire	134
X.2.La prévention primaire.....	135
XI. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ET ADAPTATION DU MODE DE VIE.....	139
XII. RECOMMANDATIONS.....	140
CONCLUSION	141
RESUMES	144
ANNEXES	148
BIBLIOGRAPHIE	158



Introduction

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. Il se présente sous deux formes : sporadique majoritaire et familiale dans près de 30 % des cas : il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET, marqueur génétique du CMT. Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de la calcitonine (CT), qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. Le diagnostic précoce, voire infraclinique, peut être ainsi fait par le dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne, qui permet une chirurgie adaptée à un stade anatomoclinique précoce, seuls garants d'une guérison. L'analyse systématique du gène RET devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, de permettre le diagnostic présymptomatique, et la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque. La prise en charge du CMT évolué et/ou métastatique devrait, dans un avenir proche, pouvoir bénéficier de thérapies basées sur l'utilisation de peptides et de nouveaux analogues radiomarqués, et de nouvelles molécules ciblées sur les voies de signalisation de l'oncogène RET, notamment les inhibiteurs tyrosine kinases. Le pronostic du CMT 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.



Rappels

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE :

I.1. Embryologie et contrôle moléculaire de l'ontogénèse

thyroïdienne : [1, 2,3]

La glande thyroïde dérive d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimobranchiaux. L'ébauche centrale apparaît au début de la 3^e semaine de développement (embryon de 2 cm) sous la forme d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyro-glosse qui se résorbera au moins partiellement par la suite), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait de l'allongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position pré-laryngo-trachéale définitive. A la 7^e semaine, les corps ultimobranchiaux, issus des quatrièmes poches pharyngées, se développent pour venir au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx. Ces ébauche latérales apportent au corps thyroïdien des cellules neuroectodermiques, originaires des crêtes neurales qui, lors de cette fusion, envahissent les lobes thyroïdiens, s'éparpillent dans les follicules thyroïdiens, en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellule C ou para-folliculaires) productrices de calcitonine.

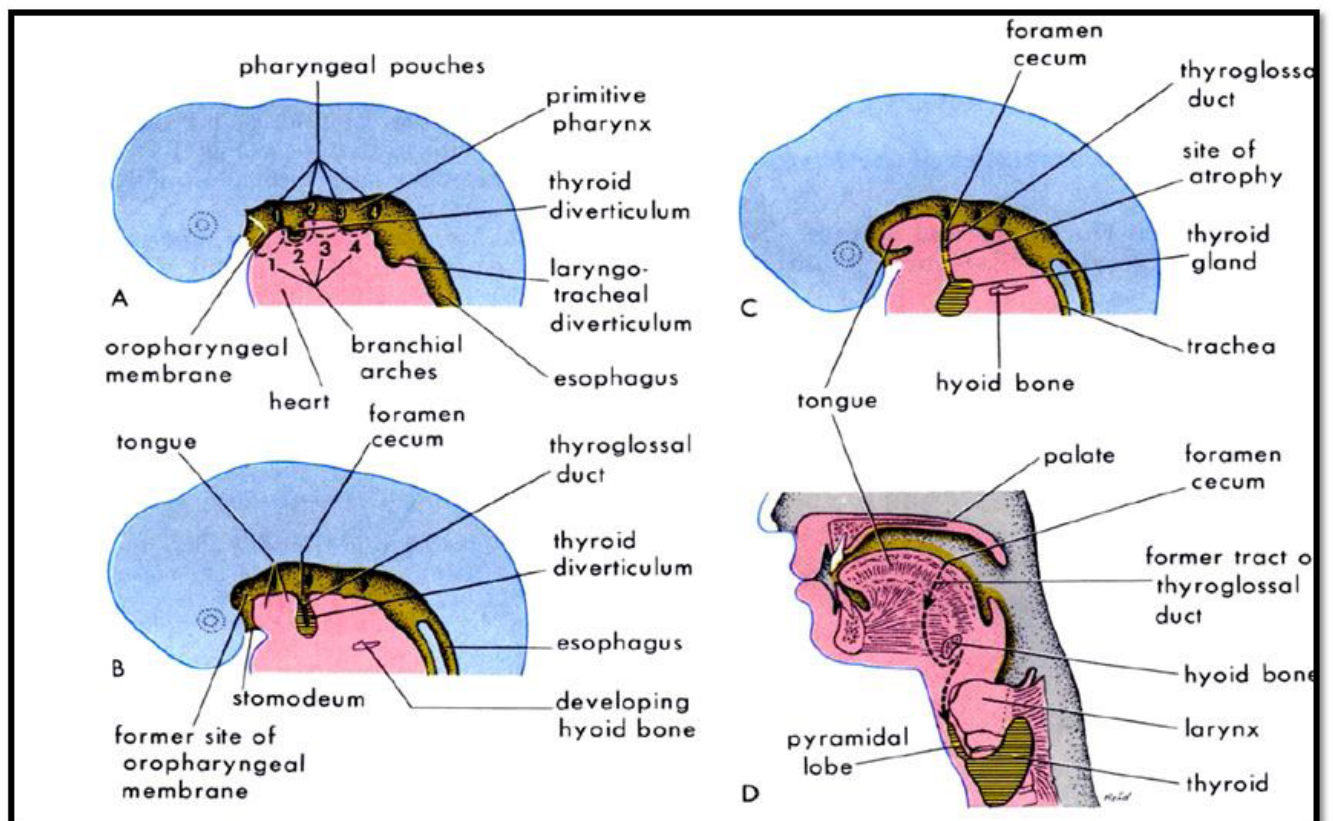


Figure 1 : développement embryonnaire de la glande thyroïde.

I.2. Physiologie thyroïdienne :

I.2.1. Hormonosynthèse : [1]

Elle commence par la **captation active** des ions iodures par les cellules thyroïdiennes. Cette capture est réalisée par des **pompes à iodures** qui captent également le Tc-99m ce qui a un intérêt pour la scintigraphie.

Après cette captation active des ions iodures, on assiste à la **synthèse intracellulaire**. Cette dernière commence par **l'oxydation de ces iodures en iode organique (Io)** par les **TPO** (Thyroperoxydases). Parallèlement, il y a la **synthèse de la thyroglobuline (Tg)**. Puis, **l'iode organique se fixe sur la thyroglobuline**, ce qui forme des **MIT** (fixation d'une seule molécule d'iode sur les tyrosines) et des **DIT** (fixation de 2 molécules d'iode sur les tyrosines). Ensuite, le **couplage oxydatif**, sur la thyroglobuline, des iodes organiques entre eux permet de former la T3 (3 iodes) et la T4 (4 iodes). Cette **thyroglobuline iodée est alors stockée dans la colloïde** avant de passer dans la cellule thyroïdienne. Dans cette cellule, elle est **hydrolysée** en T3, T4, MIT et DIT. Les **T3 et T4 sont sécrétées dans le sang**, alors que les **MIT et les DIT sont désiodées**, ce qui permet le recyclage des iodures.

Une fois dans le sang, la T3 et la T4 sont véhiculées vers tous les organes périphériques. La **T4 est alors déiodée en T3** qui est la forme active. En effet, les organes ont des récepteurs à T3. Dans le sang, on retrouve les hormones thyroïdiennes sous 2 formes :

- sous **forme libre et active** : LT3, LT4 (effet sur les organes périphériques)
- sous **forme inactive, liée** à des protéines plasmatiques :
 - TBG: Thyroxine Binding Globulin
 - TBPA: Thyroxine Binding Pré-albumine
 - Albumine et autres lipoprotéines.

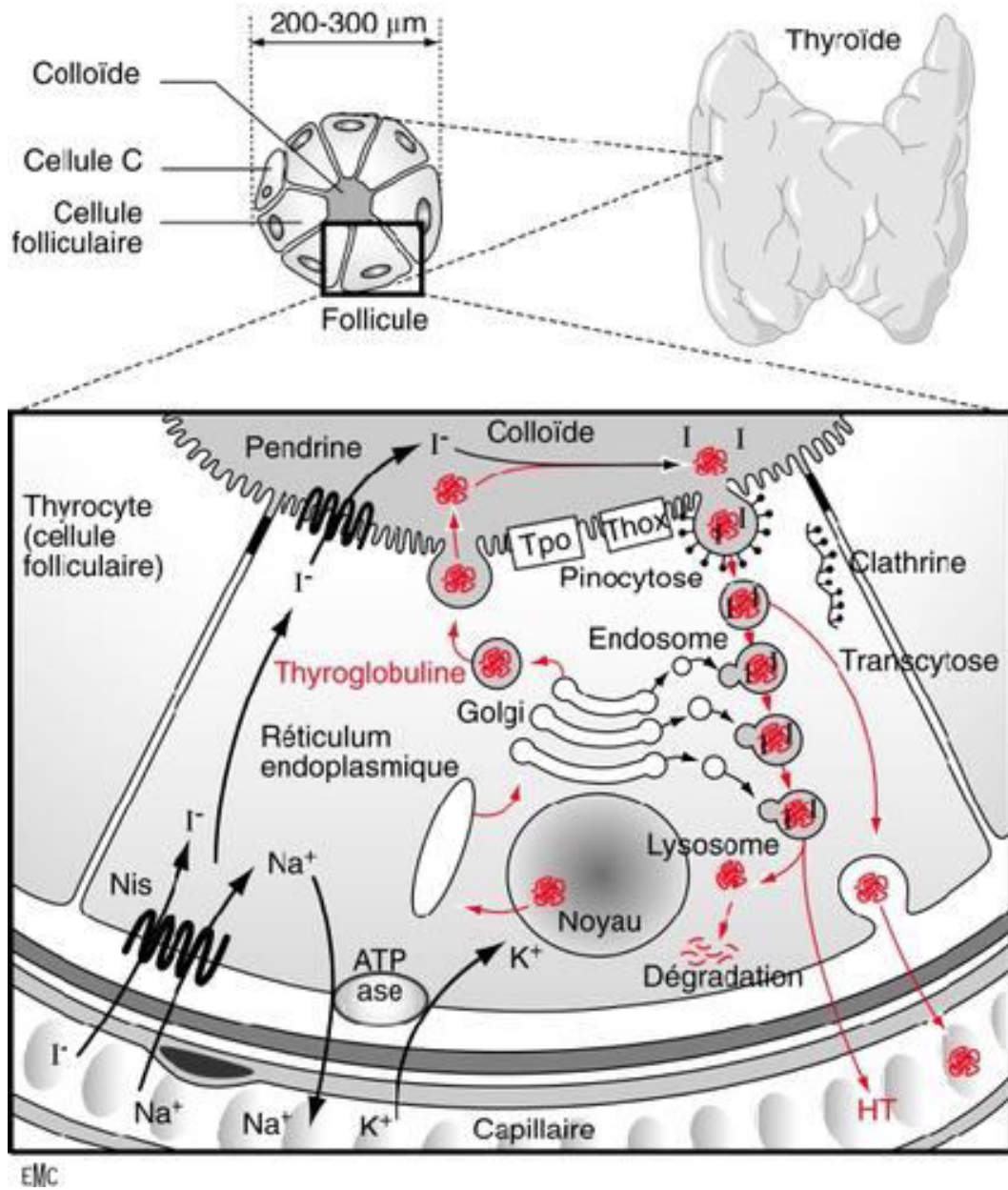


Figure 2: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

I.2.2. Régulation de l'hormonosynthèse : [1, 3]

La régulation du taux plasmatique de T3 et T4 est essentielle pour maintenir un métabolisme cellulaire normal. Cette régulation se fait par **l'axe hypothalamo-hypophysaire** mais peut aussi se faire par la **concentration en iodures**.

- Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : Il y a une **double régulation**.
 - TRH, qui est hypothalamique, **stimule la sécrétion de TSH** par l'hypophyse. Il subit un rétrocontrôle positif ou négatif par la TSH en fonction de son taux.
 - TSH agit à tous les niveaux de cette régulation. En effet, elle contrôle la **sécrétion** mais aussi la **synthèse** des hormones thyroïdiennes. De plus, elle a une action **d'hyperplasie tissulaire** et **d'hypertrophie cellulaire** au niveau de la thyroïde.

Quand T3 et T4 sont trop élevées, il y a un **rétrocontrôle négatif**, donc TSH diminue.

Mais lorsqu'elles sont trop basses, on observe un **rétrocontrôle positif** ce qui augmente TSH.

- Les iodures à forte concentration (effet Wolff Chaikoff)

La prise de certains médicaments comme le lithium, la cordarone ou l'utilisation des produits de contraste iodés lors de scanners peuvent entraîner une **saturation à l'iode**.

A forte concentration, les iodures :

- **Bloquent la captation et la synthèse des hormones thyroïdiennes.**
- **Bloquent la conversion de T4 en T3.**

Ces mécanismes peuvent engendrer des **dysrégulations** comme des hyper ou des hypothyroïdies à l'iode.

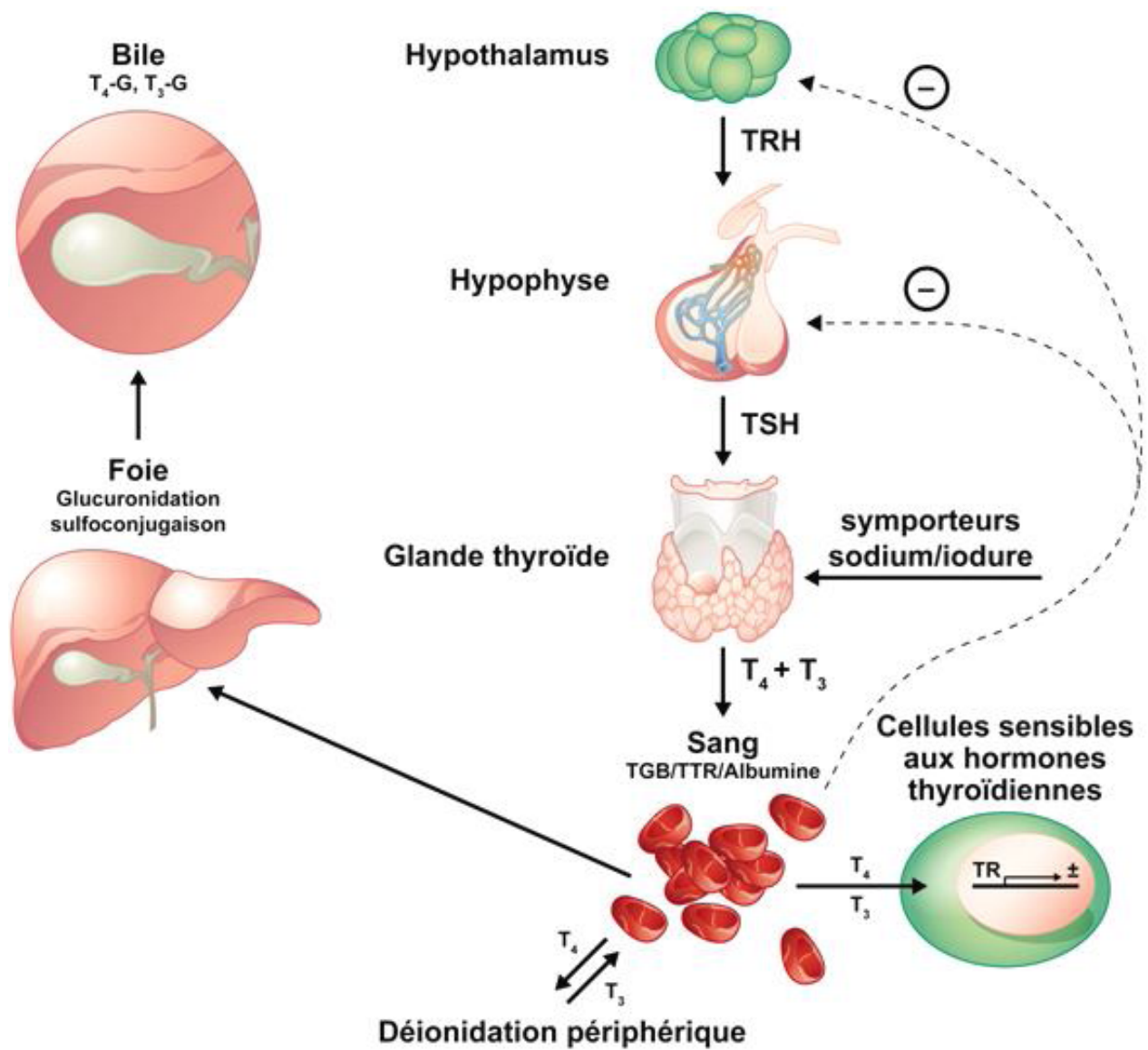


Figure 3: Contrôle de la fonction thyroïdienne.

I.2.3. Effets des hormones thyroïdiennes : [1, 3]

Le caractère invariable de la sécrétion thyroïdienne au cours de l'évolution suggère une fonction fondamentale pour les hormones thyroïdiennes.

a. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal :

Les besoins en hormones thyroïdiennes existent probablement très précocement au cours de la vie intra-utérine ; ils sont initialement assouvis par la production maternelle, la thyroïde de l'embryon devient elle-même fonctionnelle vers la 6^e semaine de développement, se substituant alors à la thyroïde maternelle. Chez l'homme, les conséquences d'un déficit embryonnaire ou fœtal en hormones thyroïdiennes se remarquent essentiellement au niveau du squelette et du système nerveux. Pour l'os, elles apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance, pour le système nerveux, l'appréciation d'un déficit intrautérin est difficilement perceptible à la naissance puisque la maturation nerveuse est alors loin d'être achevée. De façon générale, on peut signaler que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental à la fois dans la différenciation et la migration neuronale, la différenciation gliale et la synaptogénèse.

b. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes :

L'action générale des hormones thyroïdiennes est d'accroître les métabolismes. Les hormones thyroïdiennes augmentent en effet la consommation d'oxygène de tous les tissus et la production de la chaleur. Elles sont hyperglycémiantes. Dans le métabolisme protidique, les hormones thyroïdiennes interviennent de façon discordante, avec une stimulation conjointe de la synthèse et du catabolisme protidiques. Ce dernier prédomine cependant avec fonte musculaire. L'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrice à des concentrations supérieures. Les hormones thyroïdiennes augmentent la céto-genèse.

c. Effets spécifiques d'organes :

Sur l'os constitué, elles ont des effets contrastés, l'action ostéolytique prédomine, cependant, expliquant l'ostéoporose et la diminution de la densité osseuse observées dans l'hyperthyroïdie prolongée.

Comme les autres muscles, le myocarde est sensible à l'action des hormones thyroïdiennes qui ont des effets chronotrope, inotrope, dromotrope et lusitrope.

En périphérie, les hormones thyroïdiennes diminuent les résistances vasculaires en relâchant le muscle lisse. Les résultantes sont l'augmentation du débit cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire.

Enfin, les hormones thyroïdiennes stimulent la motilité intestinale en accélérant le transit digestif et favorisent l'absorption intestinale de calcium.

II. ANATOMIE CHIRURGICALE :

II.1. Glande thyroïde :

La chirurgie du corps thyroïde ne peut se concevoir actuellement, sans la connaissance parfaite de son anatomie normale et ses variantes. [3,7, 10,13]

Cette glande endocrine impaire est située dans la région sous hyoïdienne médiane en avant de la trachée, entre en rapport essentiellement avec l'axe aéro-digestif, les axes vasculo-nerveux du cou, les nerfs laryngés et les glandes parathyroïdes.

Son poids normal est de 20 à 30 g avec des extrêmes de 10 à 60 g, elle comporte deux lobes latéraux reliés par l'isthme médian. [8]

À la dissection, elle possède une couleur rosée et de consistance ferme, enveloppée par une capsule fibreuse qui lui adhère. [9]

La pyramide de Lalouette inconstante, est une languette étroite de parenchyme glandulaire, plus au moins conique, qui se détache du bord supérieur de l'isthme, un peu à gauche du milieu, et monte devant le larynx, se voit dans 20% des cas.

Le tubercule de Zuckerkindl est une variante anatomique de la glande thyroïde, il s'agit d'une projection de tissu thyroïdien normal au niveau de la face postérieure des lobes latéraux, il peut être pris par faute pour un nodule ou adénopathie. [9]

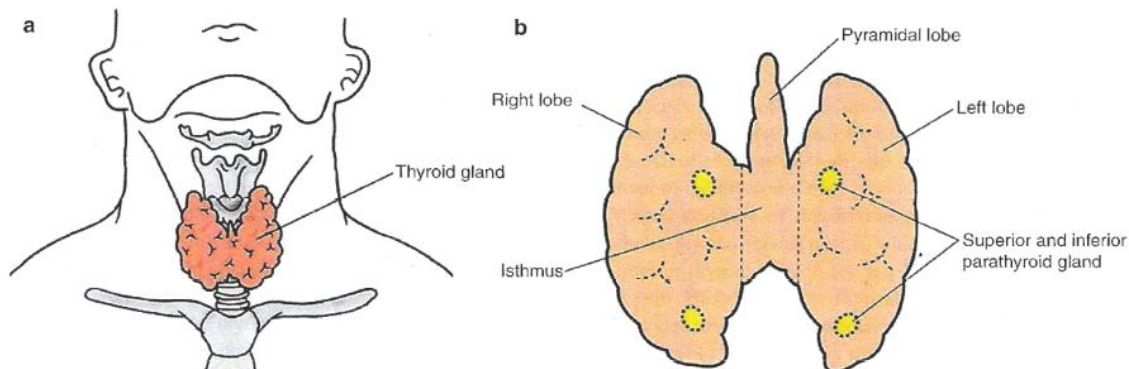


Fig. 1.1 Position and anatomy of the thyroid gland. (a) Normal position of the thyroid gland, (b) anatomy of the thyroid gland

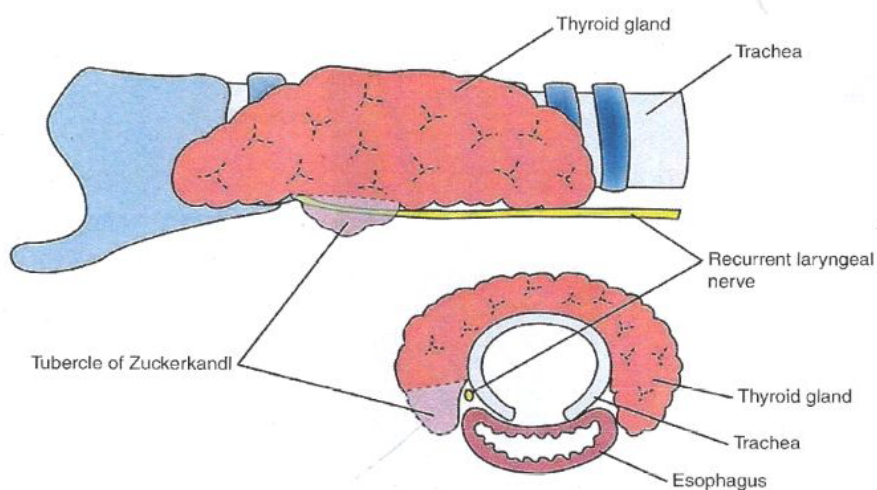


Fig. 1.2 The region of the Tubercle of Zuckerkandl

Figure 4 : a et b : Position normale et anatomie de la glande thyroïde

2e schéma : Région du tubercule de Zuckerkandl

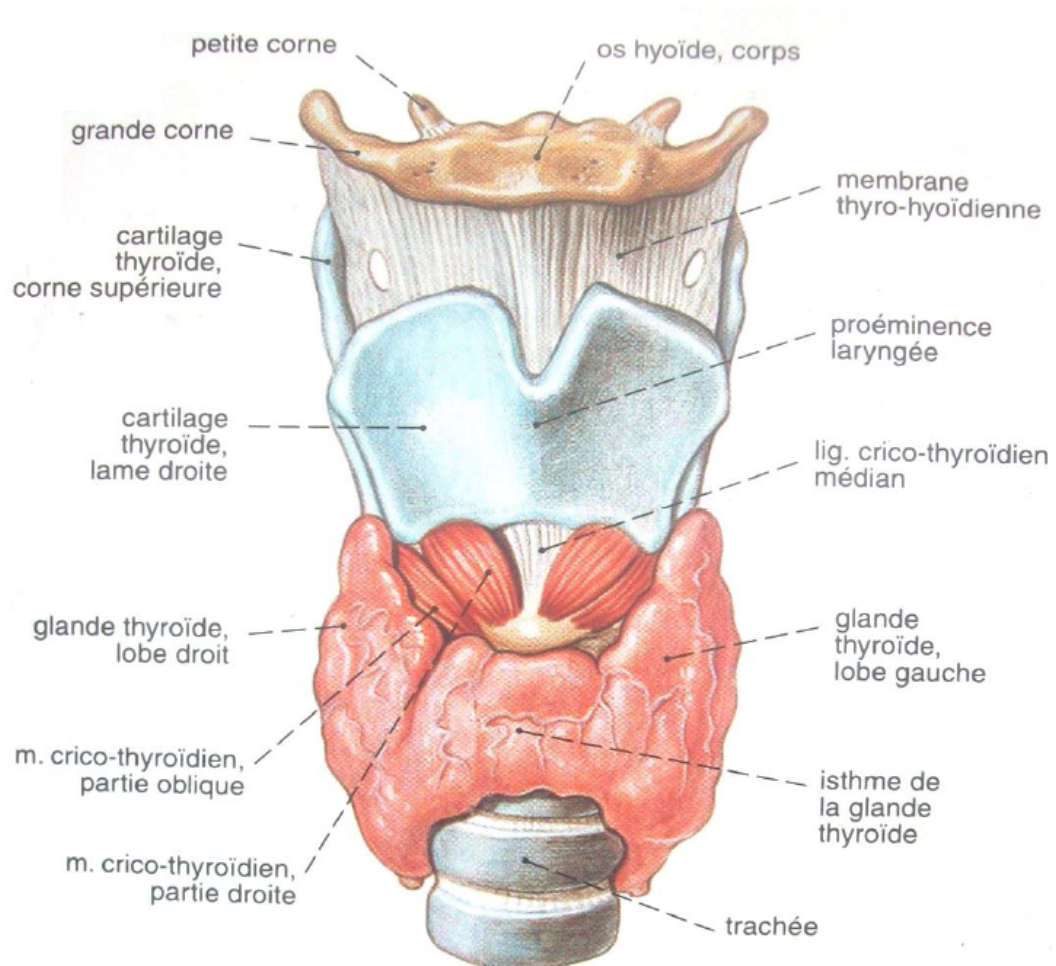


Figure 5 : os hyoïde, larynx, glande thyroïde, trachée : vue antérieure
(80%) [10]

II.2. Rapports de la thyroïde :

II.2.1. Rapports superficiels :

La peau de la face antérieure du cou est doublée d'un tissu cellulo-grasieux. De part et d'autre de la ligne médiane, jusqu'au contact de la saillie des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, apparaissent les veines jugulaires intérieures qui sont comprises dans l'aponévrose cervicale superficielle. Leur section-ligature conduit à la face profonde de cette dernière et au plan de décollement utilisé pour découvrir la saillie volumineuse des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles sterno-hyoïdiens unis sur la ligne médiane par la ligne blanche. Celle-ci divisée, on découvre en arrière du sterno-hyoïdien le muscle sterno-thyroïdien. [11,12].

II.2.2. Rapports profonds :

Ils sont constitués essentiellement par :

a. Axe aéro-digestif :

Le corps thyroïde se moule sur les faces antérieures et latérales de cet axe, constitué par le larynx et la trachée en avant et l'œsophage en arrière. La trachée est le point de repère le plus important dans la thyroïdectomie.

L'isthme est fixé au deuxième anneau trachéal par le ligament de Grüber médian.

La face profonde de la partie isthmique inférieure est séparée de la trachée par le plexus isthmique à l'origine des veines thyroïdiennes médianes [11, 13]. Il faut retenir ici le danger veineux du décollement inférieur [14].

Les lobes latéraux entrent en rapport avec l'axe aéro-digestif par leur face postéro interne et leur bord postérieur.

b. Axe vasculo-nerveux latéral du cou :

Il entre en rapport avec la face postéro-externe des lobes latéraux et est formé au niveau du corps thyroïde par :

- L'artère carotide primitive en dedans.
- La veine jugulaire interne en dehors.
- La chaîne lymphatique jugulo-carotidienne située sur la face antéro-externe de la veine.
- Le nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire.
- L'anse du nerf grand hypoglosse. [14, 8].

c. Rapports importants sur le plan chirurgical:

• ***Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent:***

C'est une branche du nerf vague, les fibres du nerf récurrent sont fragiles, elles peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires. [9,14]

• ***Nerf laryngé supérieur:***

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, une lésion de la branche externe du nerf laryngé supérieur donne une voix au caractère monotone du fait que la paralysie du muscle crico-thyroïdien empêche ce muscle de varier la longueur et la tension du pli vocal. [9]

• ***Les glandes parathyroïdes :***

Au nombre de 4 ; 2 supérieures et 2 inférieures, sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. [11]

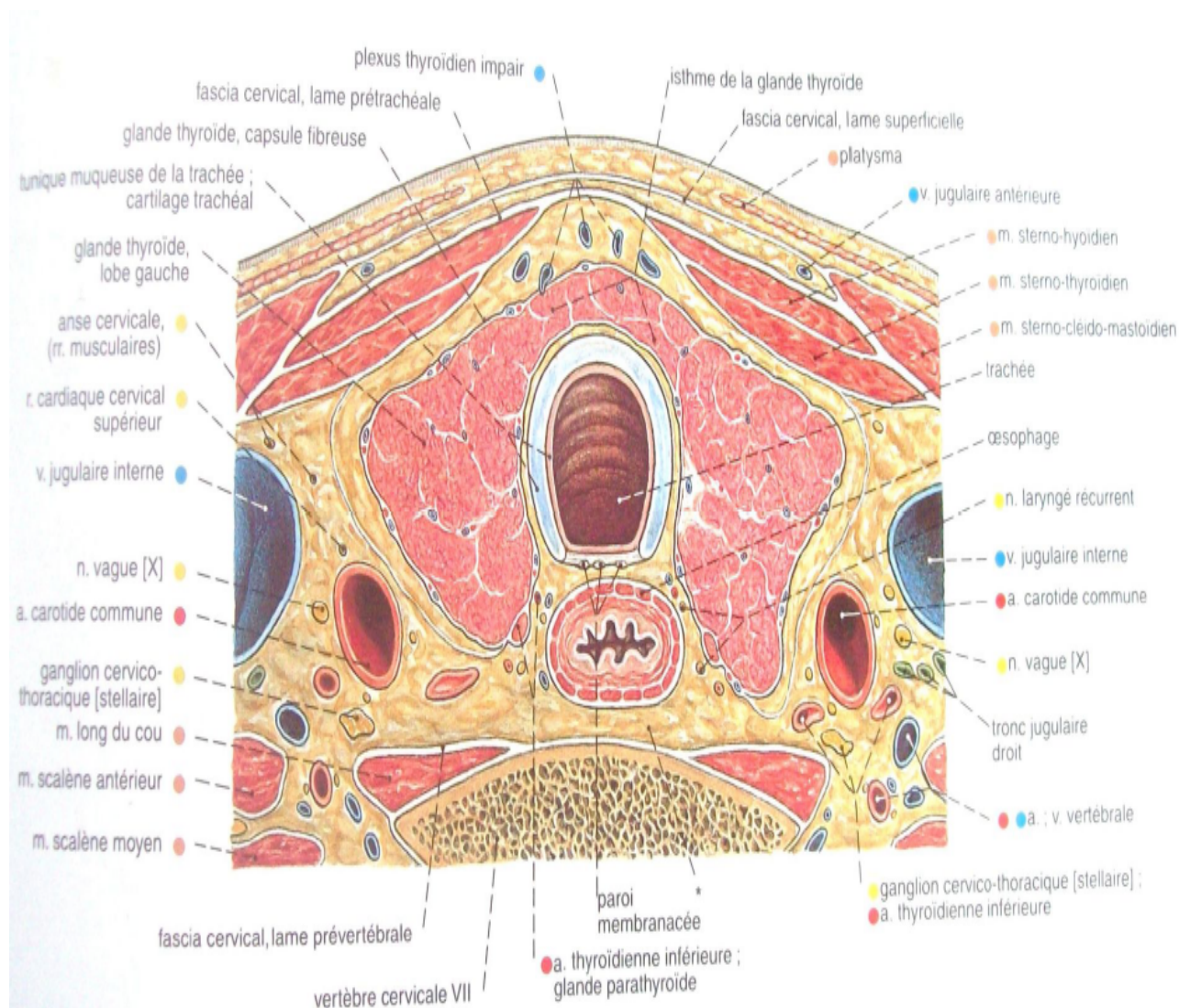


Figure 6 : coupe transversale des viscères du cou à hauteur du second anneau trachéal

II.3. Vascularisation de la glande thyroïde:

II.3.1. Les artères :

La vascularisation artérielle du corps thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne inconstante.

- **L'artère thyroïdienne supérieure**, la plus volumineuse, naît de la carotide externe, aborde le pôle supérieur du lobe latéral et se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe.

- **L'artère thyroïdienne inférieure**, branche la plus interne du tronc bi-cervico-scapulaire, naît de l'artère sous-clavière, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.

- **L'artère thyroïdienne moyenne, inconstante**, naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

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

- Les artères thyroïdiennes participent également à la vascularisation des parathyroïdes [9, 11].

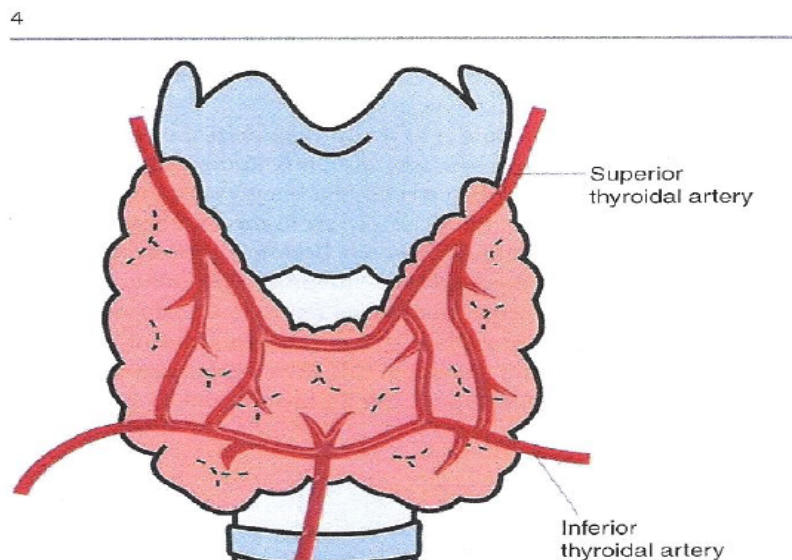


Figure 7: vascular anatomy of the thyroid gland

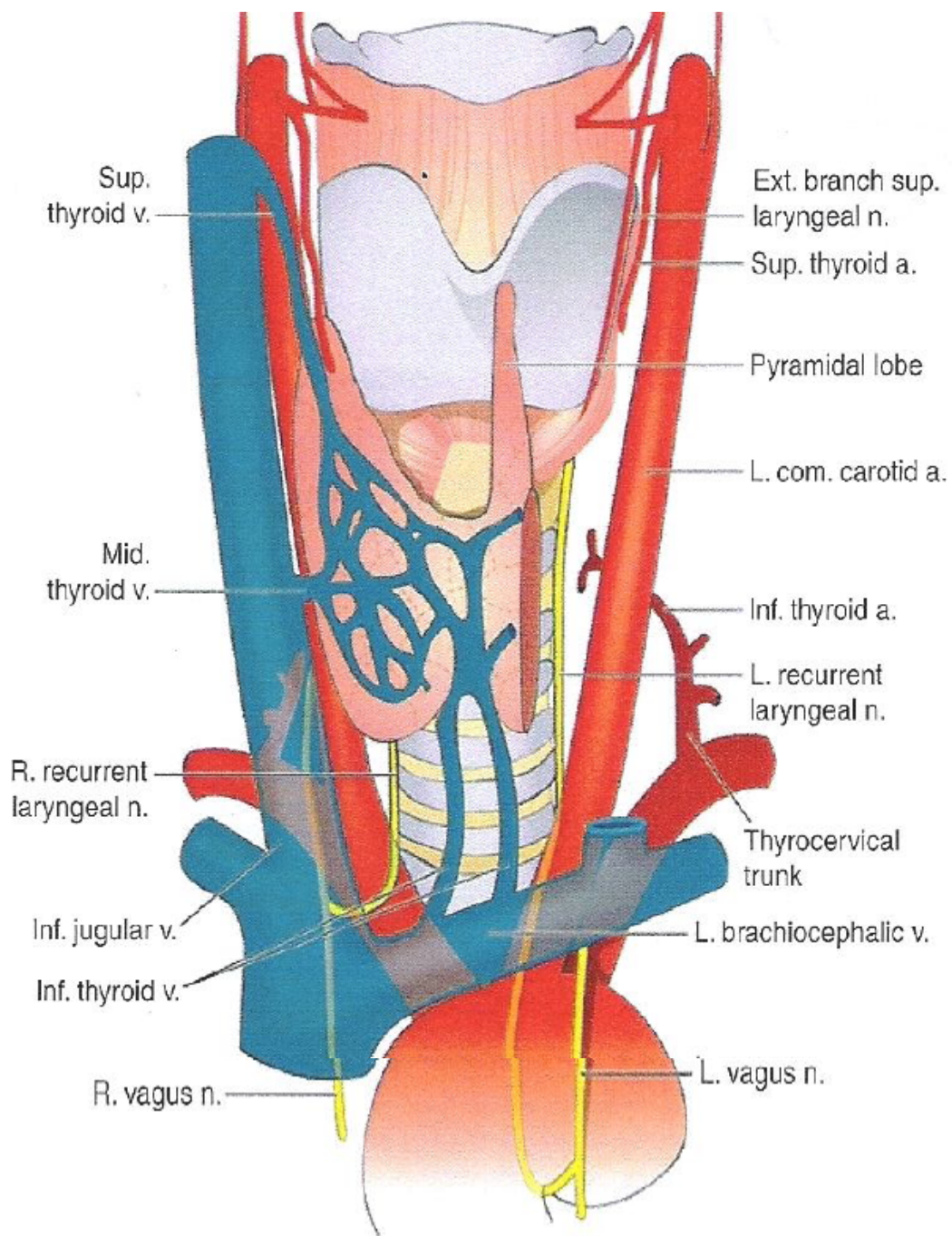


Figure 8: vascularisation de la glande thyroïde

II.3.2. Les veines :

Les veines thyroïdiennes forment à la surface du corps thyroïde le plexus thyroïdien.

Ce réseau se déverse par:

- **La veine thyroïdienne supérieure** qui se jette dans la veine jugulaire interne, par le tronc thyro-linguo-pharyngo-facial ou directement.
- **La ou les veines thyroïdiennes inférieures** destinées à la partie basse de la veine jugulaire interne.
- **La veine thyroïdienne moyenne, inconstante**, se jette dans la veine jugulaire interne; et est transversale sur un lobe de taille normale.

Les veines thyroïdiennes inférieures, qui collectent la partie inférieure et interne des lobes inférieurs et de l'isthme, forment plusieurs troncs anastomosés entre eux, se jetant dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche. [9, 11, 13]

II.4. Innervation :

Le corps thyroïdien reçoit :

- une **innervation sympathique** par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux supérieur et moyen accompagnant les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure.
- une **innervation parasympathique** par des filets des nerfs laryngés supérieur et inférieur.

II.4.1. Le nerf laryngé inférieur (nerf récurrent):

C'est une branche du nerf vague.

Le récurrent gauche naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-œsophagien, plaqué contre la face antérieure du bord gauche de l'œsophage. Il est accompagné par les ganglions de la chaîne

récurrentielle. Il passe en arrière et à distance de l'artère thyroïdienne inférieure et du lobe gauche de la thyroïde, pour remonter jusqu'au bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx, sous lequel il s'engage pour pénétrer dans le larynx.

A droite, il naît du nerf vague dans la région carotidienne et sous-clavière, remontant sous la sous-clavière et au contact du dôme pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis se dirigeant obliquement vers le haut, pour rejoindre l'angle trachéo-œsophagien par un trajet un peu plus oblique qu'à gauche. Il remonte jusqu'au muscle constricteur du pharynx, sous lequel il se glisse pour pénétrer dans le larynx.

Le récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien. Il est sensitif pour la muqueuse postérieure du larynx, et présente des anastomoses avec le rameau interne du nerf laryngé supérieur. [9, 13]

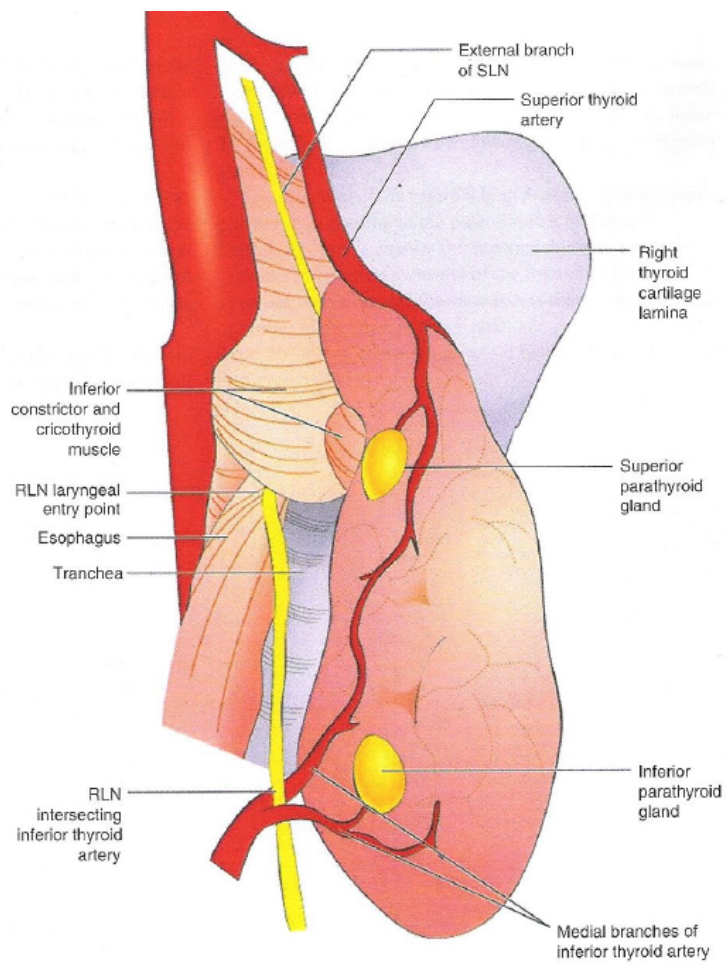


Fig. 1.5 Nerves of the thyroid gland, *SLN* superior laryngeal nerve, *RLN* recurrent laryngeal nerve

Figure 9 : Nerfs de la glande thyroïde.

SLN nerf laryngé supérieur. RLN nerf laryngé récurrent

II.4.2. Le nerf laryngé supérieur :

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, dont il émerge au niveau du creux sous-parotidien postérieur. Il descend obliquement en bas et en avant, le long de la paroi pharyngée jusqu'à la grande corne de l'hyoïde, derrière laquelle il se divise en deux branches:

- Le nerf laryngé externe: descend le long de l'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx, va innerver le crico-thyroïdien, puis perfore la membrane crico-thyroïdienne, pour assurer la sensibilité de la muqueuse du ventricule, de la corde et de l'étage sous-glottique.
- Le nerf laryngé interne: descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyro-hyoïdienne. Il donne la sensibilité de la muqueuse pharyngée, depuis la base de langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique.

Il y a un rapport étroit entre l'artère thyroïdienne supérieure et la branche externe du nerf laryngé supérieur, ainsi toute blessure de ce nerf est susceptible de causer une incapacité de faire paraître la voix aiguë. Pour éviter cette complication de la thyroïdectomie, il est recommandé de ligaturer les artères thyroïdiennes supérieures aussi basses que possible au contact la glande thyroïde. [9,11, 13]

Classification de la branche externe du nerf laryngé supérieur, selon le risque potentiel de dégâts : [9]

- **Type 1** : Le nerf croise le paquet vasculaire thyroïdien supérieur plus de 1 cm au-dessus du pôle supérieur de la thyroïde.
- **Type 2 a** : Le nerf croise le paquet vasculaire thyroïdien supérieur moins de 1 cm au-dessus du pôle supérieur de la thyroïde.
- **Type 2 b** : Le nerf croise le paquet vasculaire thyroïdien supérieur au-dessous de la limite supérieure du pôle supérieur de la thyroïde.

Fig. 1.6 Various relations between external branch of the superior laryngeal nerve and superior thyroidal vessels

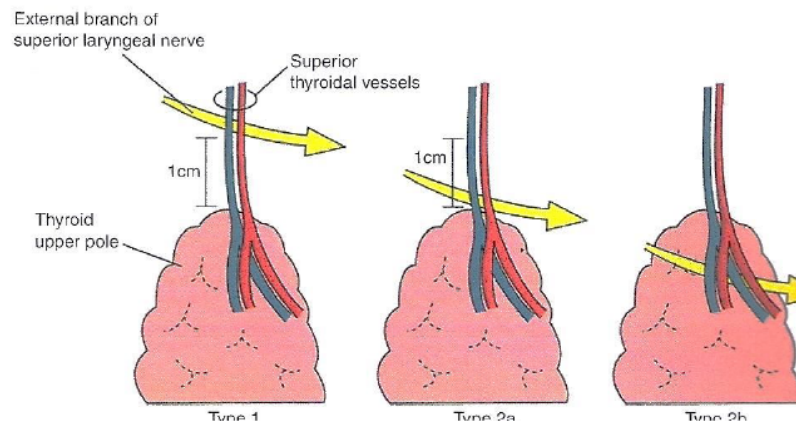


Figure 10: relations variables entre la branche externe du nerf laryngé supérieur et les vaisseaux thyroïdiens supérieurs.

II.5. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la glande thyroïde est multidirectionnel.

Les chaînes lymphatiques capsulaires, drainant les capillaires intra-glandulaires, peuvent s'anastomoser avec ceux drainant l'isthme et le lobe controlatéral. Donc, il est difficile de prévoir le drainage lymphatique de la thyroïde.

D'abord, le drainage lymphatique immédiat se rend vers les ganglions péri-glandulaires puis il rejoint les ganglions pré-laryngés, pré-trachéaux et para-trachéaux ; ce groupe de ganglions lymphatique est désigné sous le nom de compartiment central du cou.

Le compartiment central du cou est limité en haut par l'os hyoïde; en bas par l'encoche du supra-sternal et latéralement par l'artère carotide commune. Ces ganglions représentent les sites les plus communs de métastase du cancer de thyroïde.

La deuxième partie de drainage lymphatique est la région latérale du cou. Le drainage lymphatique du pôle supérieur de la thyroïde peut suivre directement les ganglions latéraux du cou, tandis que le drainage lymphatique du reste de la glande rejoint initialement les ganglions du compartiment central du cou.

Le compartiment latéral du cou peut être subdivisé et groupé sur plusieurs niveaux, de ce fait, il existe beaucoup de classifications de collecteurs lymphatiques du cou, la classification de l'académie américaine d'oto-laryngologie de la chirurgie de la tête et cou décrit six niveaux différents dans les compartiments central (niveau IA, IB et VI) et latéral (IIA, IIB, III, IV, VA, VB) du cou. [9]

Fig. 1.9 Lymph node regions of the neck

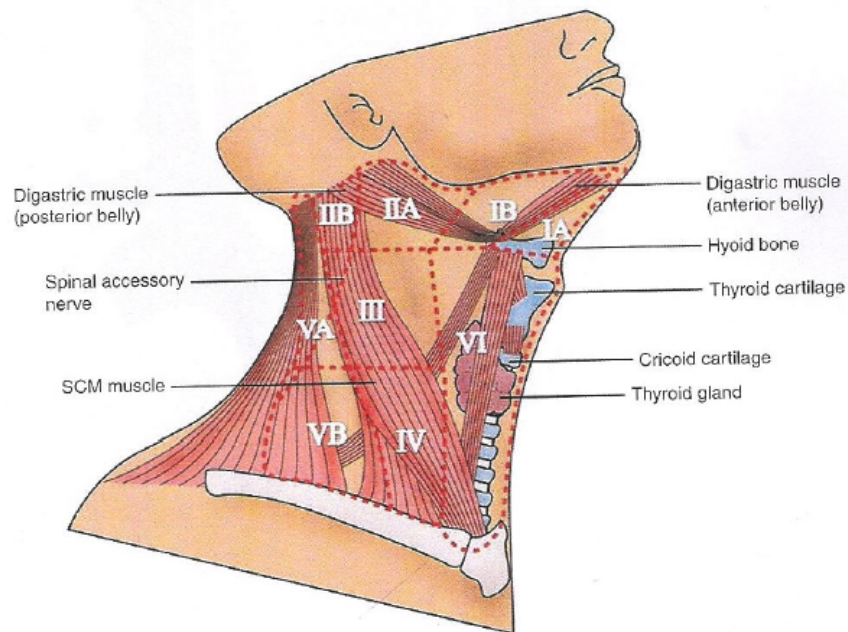


Figure 11 : les régions lymphatiques du cou.

- Le niveau II : Ou jugulocarotidien haut est constitué du territoire sous digastrique (IIa) et rétro-spinal (IIb).
- Le niveau III : Ou jugulocarotidien moyen.
- Le niveau IV : Ou jugulocarotidien inférieur.
- Le niveau V: Ou groupe cervical postérieur qui comprend le groupe spinal postérieur (Va) et cervical transverse (Vb).
- Le niveau VI : Comportant les ganglions prétrachéaux, préaryngés et récurrentiels. [9]

II.6. Glandes parathyroïdes :

Les parathyroïdes, au nombre de 4; 2 supérieures et 2 inférieures, sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. Camouflées par une enveloppe graisseuse, les parathyroïdes sont contenues dans l'épaisseur du fascia péri-thyroïdien. Elles peuvent être accolées à la glande, intra-glandulaire ou encore isolées, de couleur brun jaunâtre et peuvent être non distinguables de la thyroïde.

La taille normale de la glande parathyroïdienne est moins de 1 cm et pèse 25-40mg.

Les glandes parathyroïdes contrôlent le taux du calcium au niveau sanguin et au niveau des os. [11,13]

Les glandes parathyroïdiennes plus-haut-positionnées sur chaque côté sont appelées les glandes parathyroïdiennes supérieures, tandis que les deux inférieures sont appelées les glandes parathyroïdiennes inférieures, ces dernières peuvent être localisées de façon ectopique sur n'importe quel point sur leur chemin de descente. [9]

La parathyroïde supérieure est à la moitié de la face postérieure du pôle supérieur du corps thyroïde au contact de l'anastomose artérielle rétro-lobaire, la parathyroïde inférieure se trouve à la face postérieure du pôle inférieur, au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent [12,14]. Néanmoins, le corps thyroïde peut entrer en rapport avec des parathyroïdes aberrantes: en variété inter-trachéo-œsophagienne, sous-isthmique, ou juxta-récurrentielle. [11]

Comme indiqué dans la Fig. 12, la glande parathyroïde inférieure est antérieure au nerf récurrent, tandis que la glande parathyroïdienne supérieure est plus postérieure.[9]

La vascularisation artérielle des deux glandes parathyroïdes supérieure et inférieure est assurée essentiellement par l'artère thyroïdienne inférieure; et secondairement par des petits vaisseaux de l'artère thyroïdienne supérieure. [9]

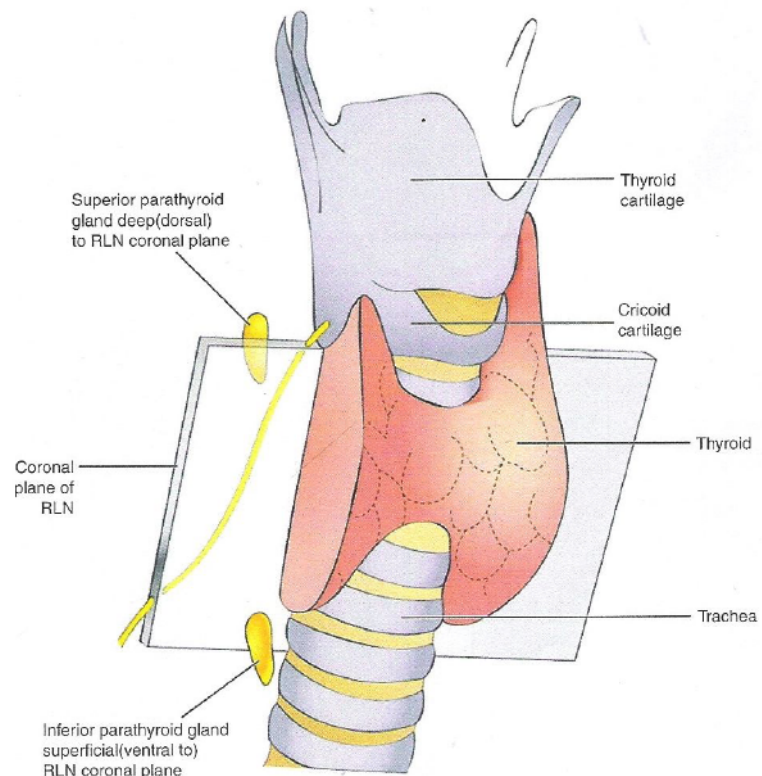


Fig.1.7 Anatomical position of the superior and inferior parathyroid glands

Figure 12 : Position anatomique des glandes parathyroïdes.

Fig.1.8 Various locations of the superior and inferior parathyroid glands

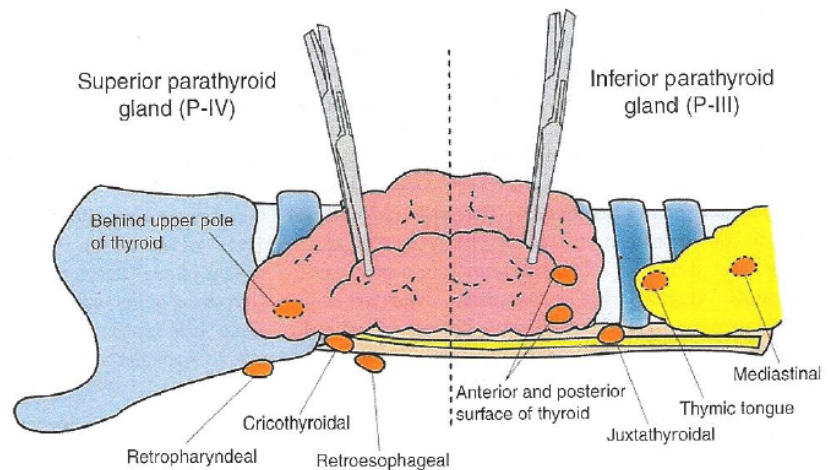


Figure 13 : Variétés anatomiques des glandes parathyroïdes.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le cancer médullaire de la thyroïde est développé aux dépens des cellules C de la thyroïde. Il conserve l'aptitude à produire la CT.

Les formes familiales sont associées à la présence de mutations génomiques sur le gène RET, que l'on retrouve en tant que mutations somatiques dans certaines formes sporadiques.

III.1.Définition de l'OMS :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare (tumeur neuroendocrine maligne), décrit pour la première fois par Hazard en 1959, se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires de la glande thyroïde, qui sont responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). [16]

Le CMT représente 5–10 % des cancers thyroïdiens primitifs. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. [17]

Il se présente sous deux formes :

✓ Le CMT sporadique:

Actuellement, aucun lien entre ce cancer et les antécédents familiaux n'a été prouvé, et sa cause est inconnue, il couvre 75 à 80 % de tous les CMT, la plupart des patients sont âgés de plus de 20 ans, ce type de cancer découle d'une seule mutation de cellule C ou d'un changement d'ADN (changement RET dans 50 à 60 % des cas; changement RAS dans 15 à 20 % des cas).

✓ Le CMT familial (héréditaire) :

Ce cancer présente un lien avec les antécédents familiaux, il couvre 20 à 25 % de tous les cas de CMT, les patients peuvent être diagnostiqués à tout moment, y compris, mais rarement, tout au début de la maladie, le type familial compte 3 groupes secondaires :

- Néoplasie Endocrine Multiple (NEM 2a).
- NEM2b.
- Carcinome médullaire de la thyroïde familial (CMT-F). [18]

- La néoplasie endocrine de type 2A (NEM2a) ou Syndrome de Sipple :

Forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyper pigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce. [19]

- La néoplasie endocrinienne de type 2B (NEM2b) ou syndrome de Gorlin :

Plus rare (5 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente.

- Le cancer médullaire de la thyroïde familial (FMTC) :

(35% des cas) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.[19]

Le pic de fréquence se situe vers 50 ans pour la forme sporadique et 30 ans pour la forme familiale (NEM 2A, NEM 2B et CMT familial). [20]

III.2. Origine embryologique : [15]

Les cellules C ont une origine neuro-ectodermique, issue de la formation des arcs branchiaux.

Elles viennent par migration occuper la partie supérieure ou moyenne des lobes thyroïdiens et cette population de cellules représente moins de 1 % de la masse cellulaire de la thyroïde.

Dans les espèces vertébrées inférieures, les cellules C sont regroupées en un petit organe, le corps ultimo-branchial, à la jonction cervico-médiastinale.

Par ailleurs, de nombreuses cellules endocrines, disséminées dans l'organisme et de même origine neuroendocrine, ont l'aptitude de sécréter de la CT.

III.3. Physiopathologie génétique et moléculaire : [15]

III.3.1 Forme familiale :

Le CMT dans sa forme héréditaire, et quelle que soit son expression phénotypique, est associé à la présence de mutations génomiques ponctuelles sur le proto-oncogène RET, modifiant ainsi la structure et l'activité de la protéine RET, récepteur membranaire du groupe des récepteurs à sept domaines transmembranaires et à activité tyrosine-kinase.

La mise en évidence de la responsabilité d'un seul gène dans la transmission héréditaire d'entités cliniques aussi différentes que les F-CMT isolés et les CMT associés aux NEM de type IIa et IIb a constitué une grande surprise.

En effet, le gène RET, localisé dans la région centromérique du chromosome 10, était déjà connu comme susceptible de modifications de structure importantes à l'origine des formes génétiques de maladie de Hirschsprung ou dans le développement de carcinomes thyroïdiens de type différencié papillaire.

Dans le cas des F-CMT, les mutations décrites sont ponctuelles, affectant un codon avec une modification dans la structure même du récepteur.

Ce fait a considérablement gêné la découverte du gène RET en tant que gène candidat, mais constitue désormais une aide précieuse au diagnostic génétique de cette maladie et au ciblage du suivi des patients.

Certaines d'entre elles se situent dans la région codante pour la partie extracellulaire riche en cystéine du récepteur et sont décrites comme une mutation affectant l'activité du récepteur et apte à le maintenir dans un état actif.

D'autres, situées dans la région codante pour les domaines tyrosine-kinase du récepteur, interfèrent avec les processus d'activation intracellulaire. Parmi les mutations décrites, certaines semblent déterminantes pour induire le phénotype de la maladie :

- dans les NEM IIa : plus de 95 % des mutations présentes dans les familles se situent sur le codon 634 de l'exon 11.

La conséquence est qu'un patient porteur de cette mutation est à haut risque d'avoir une NEM IIa.

Cela conditionne son suivi ultérieur, principalement par la recherche systématique des phéochromocytomes. Quelques autres cas ont des mutations en 618 ou 620 sur l'exon 10 ;

- dans les NEM IIb : 97 % des patients, qu'ils aient ou non une histoire familiale connue, sont porteurs d'une mutation unique localisée dans l'exon 16 au codon 918 ;
- dans les F-CMT isolées : plus de 60 % des familles ont une mutation siégeant dans des localisations diverses : exons 10-11-13-14 ou 15.

À part, Pigny et al ont décrit une duplication de neuf paires de bases dans l'exon 8 au sein d'une famille atteinte de CMT et de maladie de Hirschprung.

D'autres mutations sont probablement encore à identifier. L'existence d'une relation génotype-phénotype est bien établie.

De fait, il semble que certains types de mutations puissent avoir une valeur prédictive :

- du développement d'un phéochromocytome ou d'une hyperparathyroïdie ;
- de l'agressivité du cancer médullaire : codon 918 pour les formes les plus rapidement évolutives (NEM IIb, formes sporadiques), codon 804 pour les formes d'évolution plus lente ;
- de la précocité de la transformation maligne des hyperplasies des cellules C : très précoce chez les patients porteurs de mutation dans l'exon 11 pour les NEM IIa, d'expression plus retardée ou plus lente dans certaines formes de F-CMT avec mutation dans l'exon 10.

L'identification d'une mutation dans une famille permet de cibler les membres de cette famille qui sont à risque de développer cette maladie.

La question est de savoir quand et sous quelle forme, et de s'orienter ou non vers l'indication systématique ou pondérée d'une thyroïdectomie prophylactique chez les jeunes enfants porteurs de mutation du gène RET.

III.3.2 Forme sporadique :

La présence de mutations sur le gène RET est également retrouvée au sein des cancers médullaires dans leur forme sporadique, mais les mutations ne sont observées qu'au niveau somatique.

Plus de 30 % des CMT sporadiques ont une mutation acquise au niveau du codon 918 de l'exon 16, comme les NEM IIb.

Ces formes apparaîtraient plus évolutives.

D'autres mutations ont pu être observées : soit ponctuelles, portant sur un codon des exons 11-12 ou 15, ou plus étendues avec délétion partielle, affectant le cadre de lecture du message et la structure de la protéine RET.

III.3.3 Mutation gène RET et tumorigenèse des cellules C :

Plusieurs travaux montrent la responsabilité des modifications de structure du gène RET dans les processus de transformation maligne des cellules C.

Le gène RET code pour le récepteur RET et les mutations portant sur les domaines extra membranaires affectent l'activité du récepteur en le maintenant dans un état de dimérisation conduisant à une activation de la tyrosine-kinase.

Les mutations portant sur le domaine tyrosine-kinase seraient également activantes.

Le récepteur RET forme un complexe avec les récepteurs GFR (growth factor receptors) alpha-1 et alpha-2 sur lesquels se lient respectivement le glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) et la neurturine (NTN).

Frisk et al ont montré l'expression de ces protéines dans plusieurs cas de CMT et non dans du tissu thyroïdien normal.

Michiels et al ont transfecté des souris avec le proto-oncogène RET portant la mutation de la NEM IIa pour montrer le développement précoce d'une hyperplasie des cellules C, suivie d'un CMT multifocal.

Iwashita et al ont transfecté les cellules NIH3T3 avec de l'acide désoxyribonucléique cyclique (ADNc) du gène RET porteur de différentes mutations, pour montrer que certaines mutations (sur les codons 883, 918, 768) s'associent à une forte activité de transformation cellulaire et que d'autres mutations (sur les codons 804, 891, 919) semblent avoir une activité plus faible.

III.4. Physiopathologie fonctionnelle : [15]

Les cellules C tumorales conservent l'aptitude de produire la CT.

Cette hormone d'activité hypocalcémiante et hypophosphorémiante impliquant les cellules C thyroïdiennes dans le contrôle de l'homéostasie calcique et l'épargne osseuse en calcium est issue de l'expression d'un gène, le gène Calc I.

III.4.1 Gène calcitonine :

Le gène Calc I appartient à une famille de gènes, incluant le gène Calc II et le gène de l'amyline.

Les gènes Calc I et Calc II sont exprimés dans les cellules C normales et tumorales.

Le gène Calc II exprime le calcitonin gene-related peptide (CGRP) II. Le gène Calc I, localisé sur le bras court du chromosome 10, est composé de six exons.

Il code pour la CT et le CGRP I. Surtout, trois voies de traduction ont été identifiées : deux d'entre elles codent pour la CT et l'autre pour le CGRP I.

Les trois premiers exons sont communs et nécessaires à la synthèse de la CT et/ou du GRP I.

L'exon 4 correspond à la séquence nucléotidique codant pour la CT ; les exons 5 et 6 à celle du CGRP I.

Les études de la structure et de l'expression du gène Calc I ont permis plusieurs constatations fondamentales :

- l'expression de ce gène dans la thyroïde amène à la maturation préférentielle des acides ribonucléiques messagers (ARNm) spécifiques de la CT, les ARNm spécifiques du CGRP I prédominant dans le système nerveux, et ceci par des mécanismes régulateurs tissus-dépendants de cet épissage alternatif ;

– deux voies d'épissage du transcrit primaire issu de ce gène Calc I ont été identifiées.

Elles aboutissent à la maturation de deux ARNm spécifiques de la CT.

Dans la première voie, le précurseur issu de la traduction de l'ARNm est une protéine de 141 acides aminés se composant du peptide signal, d'un peptide cryptique N-terminal, de la séquence de la CT humaine (hCT) suivie d'un peptide cryptique C-terminal de 21 acides aminés (CCP 1).

Minvielle et al ont identifié, dans certains CMT, une seconde voie de maturation des ARNm dont la traduction produit un précurseur de la CT qui diffère de la précédente à son extrémité C-terminale par la présence d'un peptide de 21 acides aminés dénommé CCP 2 (les huit derniers étant différents du CCP 1).

Cette voie de synthèse est présente dans les CMT comme dans les cellules C normales. Ainsi, l'expression du gène Calc I conduit à la synthèse de trois précurseurs : CT-CCP 1, CT-CCP 2 et CGRP.

III.4.2 Calcitonine et marqueurs tumoraux :

La CT est le principal marqueur tumoral du CMT. La tumoration des cellules C s'accompagne de modifications des voies d'expression du gène Calc I avec une diminution relative de la synthèse de CT et une augmentation de celle du CGRP.

Les taux circulants de CGRP peuvent être très élevés dans les formes les plus évolutives.

Toutefois, ces constatations physiopathologiques n'ont pas un intérêt pratique majeur.

En effet, le CGRP est significativement corrélé avec l'antigène carcinoembryonnaire (ACE).

Le dosage de l'ACE est plus courant et largement répandu, de sorte que ce dernier demeure un marqueur fiable témoin de l'évolutivité du CMT.

Les autres produits issus de l'expression des gènes Calc n'ont pas fait la preuve d'un intérêt pratique plus important que le dosage de la CT pour le diagnostic et le suivi du CMT.

Il en est de même des autres sécrétions hormonales constatées dans les CMT : la somatostatine d'abord, dont il existe des récepteurs sur les cellules C normales et tumorales.

Mais également, l'adenocorticotrophique hormone (ACTH) et autres produits de l'expression de la pro-opiomélanocortine, la nonspecific enolase, etc.

IV. ANATOMIE PATHOLOGIE :

L'anatomopathologiste doit savoir faire le diagnostic de cancer médullaire, tenter d'évaluer son potentiel évolutif, repérer les éléments qui sont en faveur d'une maladie génétiquement déterminée.

Il accompagne, par la précision de ses réponses, la validité diagnostique des méthodes de détection les plus précoces, qu'elles soient biologiques ou génétiques, et détermine l'extension du geste chirurgical par la confrontation des résultats qu'il fournit avec ceux de la clinique.

La question actuelle est de savoir à partir de quel âge et pour quelle tumeur il existe un risque métastatique.

IV .1. Diagnostic de cancer médullaire : [15]

Le cancer médullaire est d'un polymorphisme tel qu'il reste parfois de diagnostic difficile.

Les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus si la chirurgie d'exérèse de première intention est d'emblée carcinologiquement correcte.

Cela implique un diagnostic préopératoire (cytoponction thyroïdienne) ou peropératoire (examen extemporané) exact

IV1.1 Diagnostic histologique du CMT :

Le CMT ne se présente pas toujours comme une tumeur maligne manifestement invasive. Près de 10 % des CMT sont des nodules assez bien limités, mais le plus souvent dépourvus de capsule.

Les vésicules thyroïdiennes encloses dans la tumeur vont faussement l'apparenter à une tumeur vésiculaire et le diagnostic de cancer médullaire va être manqué. Comment y penser ?

➤ **Cellules :**

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

De véritables cellules oxyphiles avec un noyau à nucléole dominant sont décrites.

Certaines cellules peuvent paraître véritablement squameuses.

La tumeur est rarement composée d'un seul type cellulaire et c'est la bigarrure des éléments qui doit faire évoquer le diagnostic.

En outre, les noyaux ont un aspect particulier avec une chromatine « mottée », une certaine basophilie. Il peut exister des cellules multinucléées.

La présence d'inclusions nucléaires n'exclut pas le diagnostic de CMT.

➤ **Architecture :**

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

➤ **Stroma :**

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

Ailleurs, au contraire, mais rarement, il peut être le siège d'une réaction granulomateuse de type résorptif avec présence de cellules géantes histiocytaires.

Le stroma peut être de type hyalin prédominant (38 % d'une série de 109 cas du GETC), masquant les cellules tumorales qui semblent « noyées » en son sein.

Le stroma peut renfermer de petites calcifications feuilletées de type calcosphérite.

Dans certains cas, le stroma est peu représenté et n'aide donc pas au diagnostic.

IV.1.2 Formes Particulières :

Certains CMT produisent de la mélanine et leurs cellules tumorales peuvent alors exprimer les marqueurs PS100 ou HMB45 des cellules productrices de mélanine.

Ce contingent tumoral n'est pas obligatoirement dominant. Une place à part doit être faite à la production de mucines car elles sont souvent présentes dans les CMT.

En revanche, les CMT se présentant comme un adénocarcinome mucosécrétant sont exceptionnels.

Certains CMT peu différenciés ont été rapportés.

IV.1.3 Diagnostic immunohistochimique de CMT :

Un diagnostic de CMT doit toujours être validé par un immunomarquage sur coupes histologiques mettant en évidence la présence de marqueurs de type neuroendocrine.

La combinaison de trois marqueurs, CT, chromogranine A, coloration de Grimelius, en l'absence d'immunomarquage positif à la thyroglobuline (TG), permet le plus souvent de parvenir au diagnostic.

Quand au moins deux de ces trois marqueurs sont positifs dans plus de 1 % des cellules, il est possible de parvenir au diagnostic de CMT.

Le problème du CMT sans CT (moins de 10 % des cas dans les anciennes séries) persiste cependant.

Dans ces tumeurs de type neuroendocrine, la CT est le plus souvent remplacée par d'autres peptides dont les plus fréquents seraient : le CGRP, la somatostatine, l'ACTH, la sérotonine, etc.

Certains auteurs voudraient, si la tumeur a une morphologie de type carcinome à petites cellules et ne contient plus de CT, les classer comme des entités distinctes des CMT et les apparenter au groupe des cancers à petites cellules du poumon.

Il n'existe aucune attitude consensuelle à ce propos, d'autant qu'il s'agit d'observations trop peu nombreuses.

➤ **Antigène carcinoembryonnaire :**

L'ACE fait également partie du diagnostic de CMT.

Il a une disposition cellulaire particulière, en cadre, surlignant les contours de la membrane cytoplasmique.

En fonction des fixations utilisées, le marqueur peut être intracytoplasmique.

Présent suivant les séries dans 77 à 100 % des cas, sa détection est le plus souvent obtenue à l'aide d'un anticorps polyclonal dont la réactivité peut être croisée avec l'antigène non spécifique à réaction croisée (non specific cross-reacting antigen [NCA]), c'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un anticorps monoclonal est recommandée par certains.

Ce marqueur ne peut être utilisé seul pour le diagnostic de CMT.

Il est en effet positif dans certaines tumeurs vésiculaires thyroïdiennes à cellules oxyphiles, certains cancers papillaires à cellules hautes de même que dans de nombreuses tumeurs extrathyroïdiennes.

IV.1.4 Diagnostics différentiels du CMT :

Ils sont représentés par l'adénome trabéculohyalinisant, certains adénomes thyroïdiens trabéculaires, certains carcinomes vésiculaires à cellules claires ou oxyphiles, les carcinomes insulaires, les métastases intrathyroïdiennes.

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

Il arrive en outre que certaines tumeurs thyroïdiennes étiquetées CMT (quels que soient leur taille et leur mode de présentation, avec ou sans multiples invasions vasculaires) soient en réalité la métastase d'une tumeur neuroendocrine venue d'ailleurs.

La question, rarement posée dans la littérature, doit être évoquée dans le cas de tumeurs thyroïdiennes accompagnant ou précédées de tumeurs laryngées, duodénales, voire pancréatiques ou autres...

Il n'est pas toujours possible, dans ces cas, de savoir quelle est la tumeur primitive.

Il semble qu'il faille être prudent avant d'affirmer que la tumeur initiale est un CMT thyroïdien.

Le recours au marqueur TTF-1 est de peu d'aide car ce marqueur, d'abord décrit dans les tumeurs primitivement thyroïdiennes et pulmonaires, s'avère exprimé dans des tumeurs provenant d'autres sites.

IV.1.5 Cancers mixtes médullaires et vésiculaires :

Cette entité est définie dans la classification des tumeurs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Elle correspond à des tumeurs comportant deux composants, l'un de type vésiculaire TG+, l'autre de type médullaire CT+.

La littérature lui adjoint une forme « papillomédullaire » dans laquelle la composante vésiculaire est représentée par une composante de type carcinome papillaire.

Avant de porter un diagnostic de cancer mixte, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas de vésicules ou de cellules thyroïdiennes normales résiduelles encloses dans la tumeur.

Il est parfois impossible de répondre à cette question. Seule l'image mixte au sein d'une localisation métastatique permet d'affirmer qu'il s'agit d'un cancer mixte.

Il faut être très strict sur ce diagnostic lorsque la tumeur est intra thyroïdienne.

En cas de cancer mixte avéré, l'intrication des aspects médullaires et vésiculaires peut être telle que le diagnostic n'est pas faite.

Le caractère parfois bien limité de ces formes les fait à tort classer parmi les adénomes vésiculaires atypiques.

Il ne faut pas hésiter lorsque certaines images mêlées à des formations vésiculaires authentiques posent un problème d'interprétation à vérifier, par un immunomarquage à la TG et à la CT, qu'il ne s'agit pas d'un carcinome mixte.

Il faut distinguer ces entités des cancers papillaires ou des cancers vésiculaires associés de façon distincte à des CMT. Le problème est plus complexe encore lorsque ces tumeurs distinctes s'intriquent dans la thyroïde ou dans les sites métastatiques.

Lorsque les deux tumeurs associées de façon distincte sont d'une part un CMT, d'autre part un carcinome papillaire, cette association, d'abord considérée comme fortuite, est parfois retrouvée de façon plus fréquente dans certaines familles.

Nous rappelons l'implication de réarrangement du gène RET dans les cancers papillaires.

Lorsqu'il existe deux tumeurs distinctes ou intriquées, chacun des cancers évolue pour son propre compte et le suivi est de façon distincte celui d'un carcinome médullaire et celui d'un carcinome de souche vésiculaire.

Il semble qu'il n'en soit pas de même en ce qui concerne les cancers mixtes où l'évolution est conditionnée par la composante médullaire, certains auteurs déniaient même à la composante vésiculaire tout comportement carcinomateux.

IV.2. Diagnostic pré- et peropératoire de cancer médullaire de la thyroïde :

IV.2.1 Cytoponction thyroïdienne :

La cytoponction thyroïdienne peut permettre un diagnostic préopératoire de CMT.

Les séries rapportées dans la littérature concernent en général un nombre de patients limité (< 21).

Si le diagnostic cytologique de cancer est le plus souvent correctement effectué, dans un tiers des cas le cancer n'est pas identifié comme un cancer médullaire.

À l'inverse, le diagnostic de cancer médullaire peut être porté par excès alors qu'il s'agit en réalité de cancers plus usuels, papillaires ou vésiculaires.

Un diagnostic différentiel est représenté par les tumeurs à cellules oxyphiles.

Le diagnostic exact de CMT est rendu difficile par le polymorphisme des aspects rencontrés.

Les cellules sont rarement toutes semblables, tantôt rondes, polygonales, voire plasmocytoïdes, tantôt fusiformes ou simplement allongées, voire avec de longs prolongements cellulaires.

Ces différents éléments peuvent être mélangés. Le plus souvent, le matériel cellulaire est abondant mais peu cohésif ou, au contraire, à distribution syncytiale.

Quelques aspects de type pseudolymphome ont été décrits.

La présence de colloïde sur le fond ne permet pas d'exclure le diagnostic de CMT.

La présence d'inclusions dans les noyaux n'est pas exceptionnelle.

Quant aux grains rosés décrits sur la coloration de May-Grünwald-Giemsa, ils sont souvent difficiles à identifier, peuvent n'être présents que dans le cytoplasme de quelques cellules, ou être absents.

Il est possible, si l'on a pris certaines précautions techniques (lames de réserve non colorées, lames déjà colorées décolorées, éventuels cytoblocs) d'effectuer un immunomarquage de la CT.

Le recours à une extraction d'ADN sur prélèvement cytologique est proposé par certains auteurs et permet une recherche de mutation du gène RET.

Il s'agit là de techniques très spécialisées, plus coûteuses, réservées à certains laboratoires.

Il faut les utiliser pour des cas bien particuliers.

S'il est intéressant de tester la faisabilité de ce type de technique, elles posent des problèmes éthiques et leur indication mérite une réflexion consensuelle avant de les conseiller en dépistage préopératoire.

IV.2.2 Examen extemporané :

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

Le diagnostic est fait correctement dès ce temps opératoire dans 88 à 100 % des cas.

Les séries rapportées ne concernent cependant chacune que deux à huit diagnostics de CMT qui peut également être totalement méconnu.

La cytologie thyroïdienne peut être utilisée de façon complémentaire en peropératoire lorsque le diagnostic préopératoire n'est pas fait ou lors d'un diagnostic d'examen extemporané hésitant.

Le produit cytologique est obtenu par raclage de la coupe tissulaire, étalement du suc cellulaire obtenu et coloration rapide type Diff-Quick.

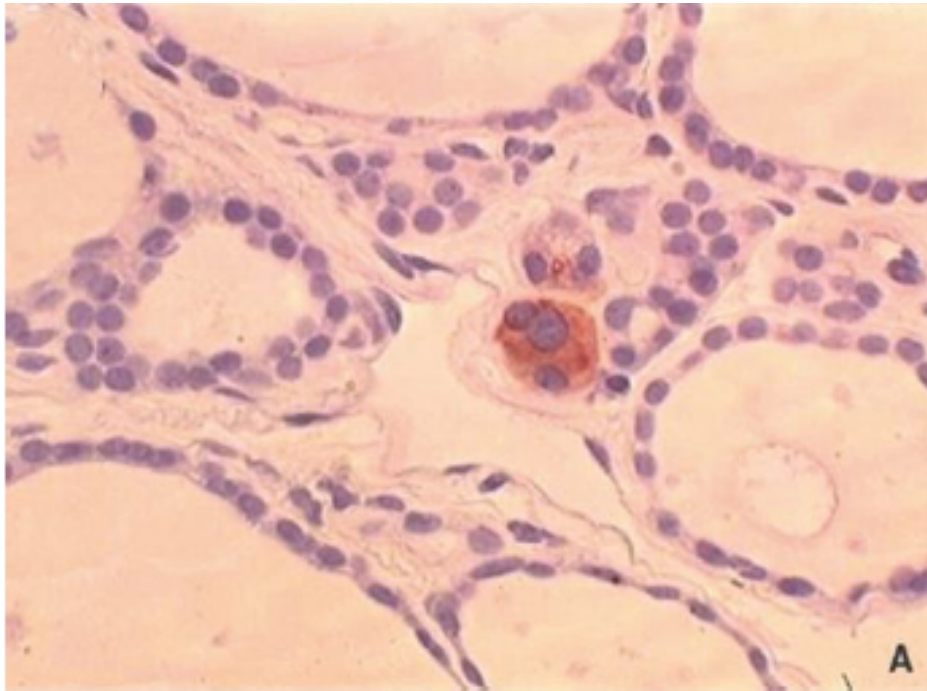


Figure: 14

Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) familial.

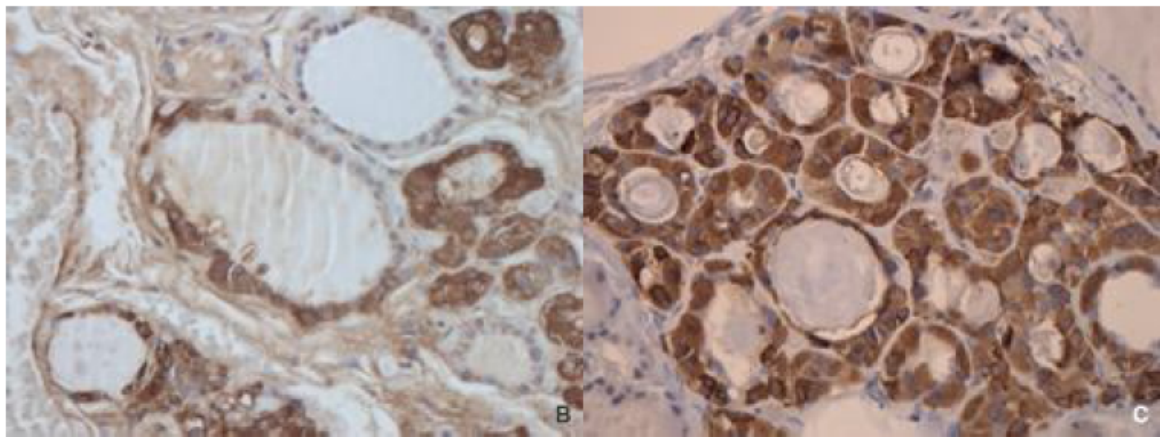


Figure: 15

Cellules C normales et hyperplasie à cellules C (HCC).

Immunomarquage par la calcitonine (Dako).

VI. 3. Extension tumorale : [21]

Elle se fait d'abord localement, par infiltration et destruction de proche en proche du parenchyme thyroïdien, puis la tumeur efface la capsule thyroïdienne et commence à envahir les structures péri-glandulaires.

UNE EXTREME LYMPHOPHILIE

Le CMT est généralement plus agressif que les autres tumeurs différenciées de la thyroïde. A l'exception des enfants, chez lesquels le CMT a pu être détecté très précocement au cours de programmes de dépistage génétique ou biochimique, 54 à 75% des patients atteints de CMT clinique et 30% des sujets atteints de micro-cancers présentent déjà des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic de l'affection, en particulier dans les formes génétiquement déterminées [22]. Un curage ganglionnaire systématique devra donc être réalisé en cas de CMT.



Matériels et méthodes

I. MATERIELS :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 11 cas de cancers de la thyroïde, colligés à l'institut national d'oncologie (INO) sur une période de 7 ans entre 2005 et 2012.

Notre étude s'est déroulée dans le service de chirurgie oncologique en collaboration avec le service d'anatomie et de cytologie pathologique et du service du Registre des tumeurs à l'INO de Rabat.

Pour mener ce travail, nous avons consulté :

- les dossiers cliniques des malades ;
- le registre des comptes rendus anatomo-pathologiques.

II. METHODES :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients pris en charge au service de chirurgie K à l'INO, chez qui le diagnostic histologique de cancer médullaire de la thyroïde a été affirmé.

2. Critères d'exclusion :

Les patients diagnostiqués en dehors de notre période d'étude ou dont les dossiers étaient inexploitables ou non pris en charge à l'INO.

3. Variables :

Nous avons ainsi relevé les renseignements sur une fiche d'exploitation. (cf annexe).

Les éléments recueillis sont : les données démographiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives.

4. Saisie et analyse des données :

La saisie et analyse des données ont été réalisées sur le logiciel Microsoft EXCEL 2007. Les tableaux et graphiques ont été conçus sur les logiciels Microsoft EXCEL 2007 et Microsoft Word 2007.



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I.1. Age :

L'âge de nos malades varie entre 31 et 64 ans avec un âge moyen de 44 ans.

50% des cas sont âgés de moins de 45 ans au moment du diagnostic.

Classe d'âge	Nombre	Pourcentage
<40 ans	4	36.4%
40-59ans	6	54.6%
≥ 60 ans	1	9%

Tableau I : Répartition des malades en fonction de l'âge :

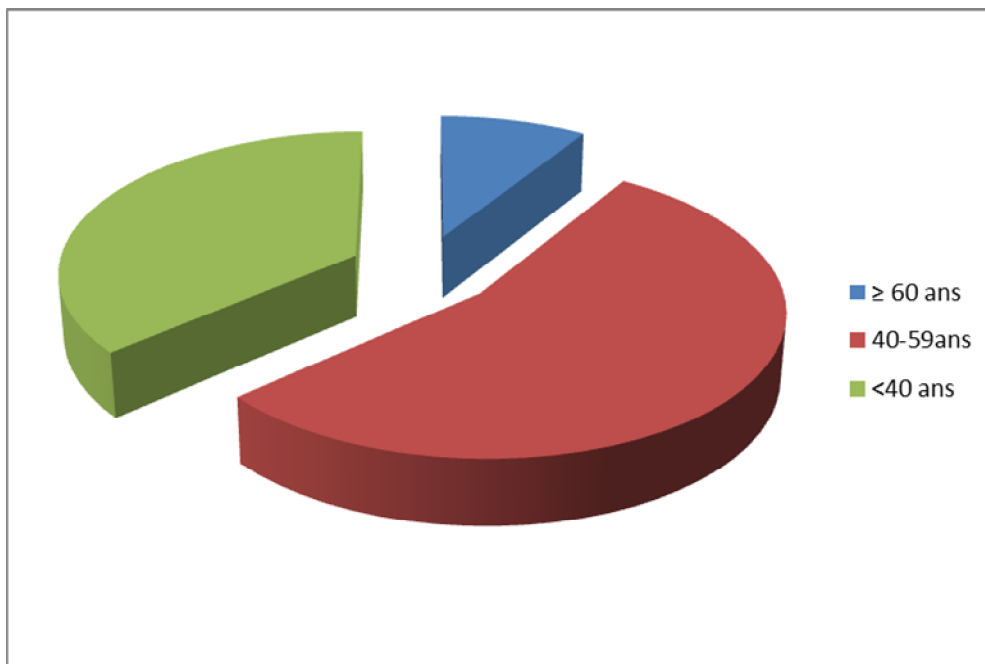


Fig: 16 Répartition des malades en fonction de l'âge

I.2. Sexe :

Le sex-ratio F/H était de 2.67, en faveur du sexe féminin.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Féminin	8	72.7%
Masculin	3	27.3%

Tableau II : Répartition des malades en fonction du sexe

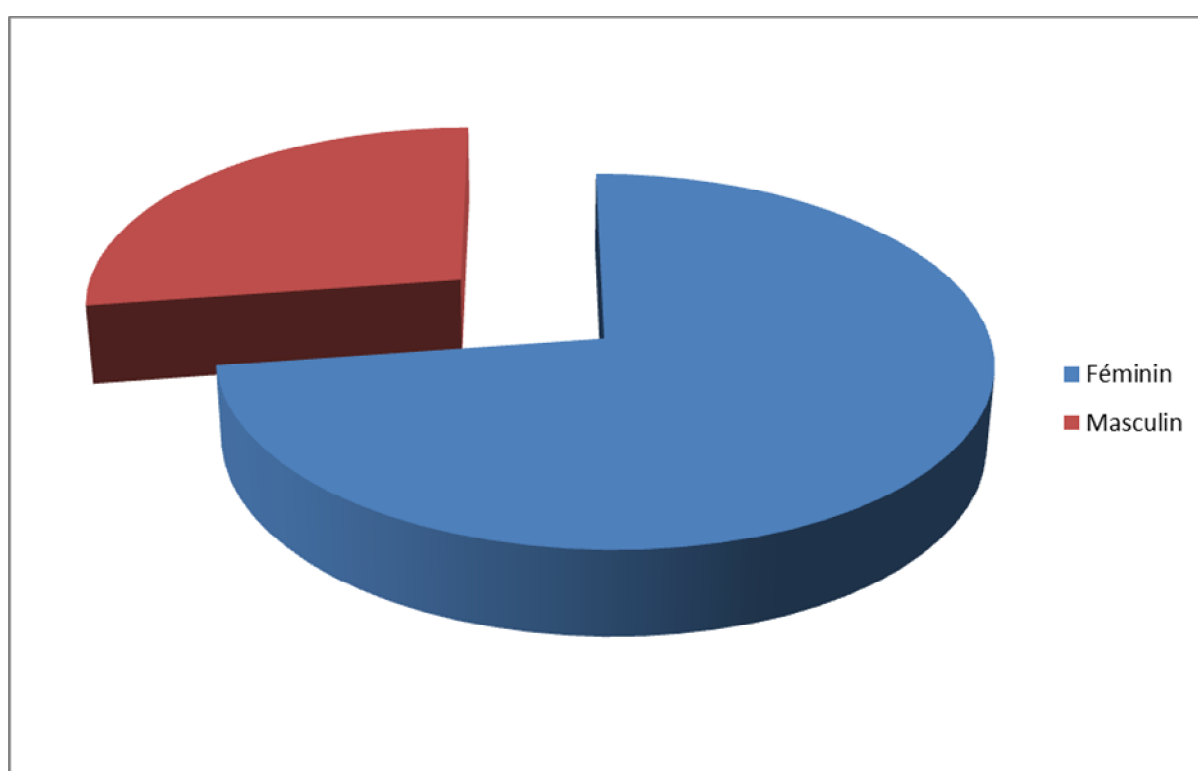


Fig 17: Répartition des cas en fonction du sexe

I.3. Origine des malades :

45.5 % des cas sont originaires et habitent de régions montagneuses, 45.5% de régions non montagneuses et l'origine a été indéterminée chez 9 % des cas.

Région	Nombre	Pourcentage
Montagneuse (Chaouen 1, Ouazzane 1, Taounate 1, Houceima1, Mrirt 1)	5	45.5%
Non montagneuse (Salé 1, Kenitra 1, Rabat 1, Nouakchott 1, Meknes1)	5	45.5%
Imprécise	1	9%

Tableau III : répartition des cas selon leur origine géographique

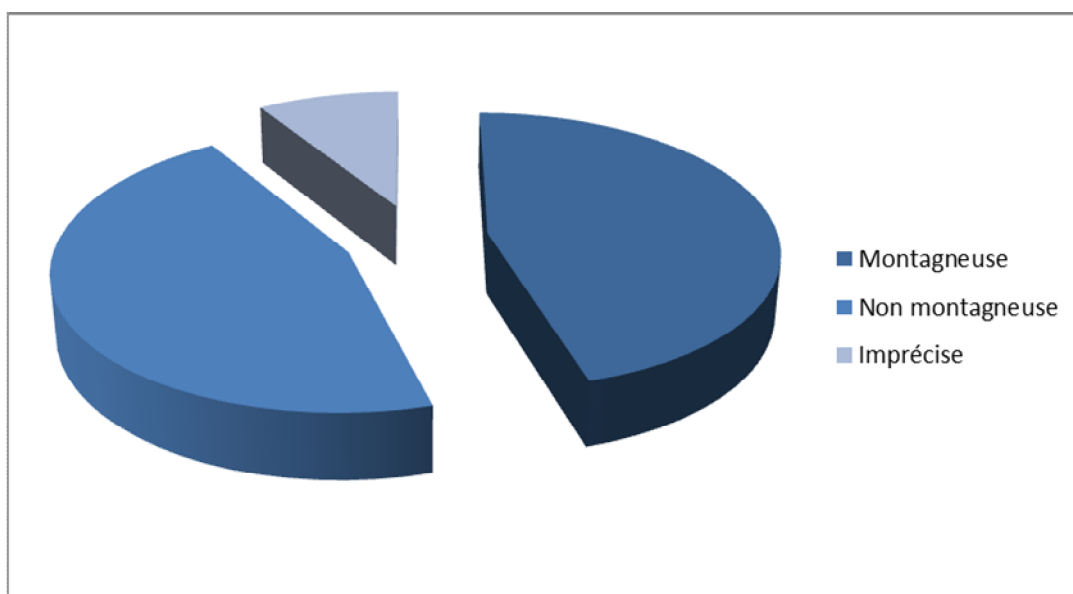


Fig 18: Répartition des cas selon l'origine géographique

I.4. Profession des malades :

34% des cas atteints de notre série étaient sans emploi.

Profession	Nombre	Pourcentage
Sans profession	5	45.6%
Fellah	1	9%
Retraité	1	9%
Peintre	1	9%
imprécise	3	27.3%

Tableau IV : répartition des cas selon leur profession.

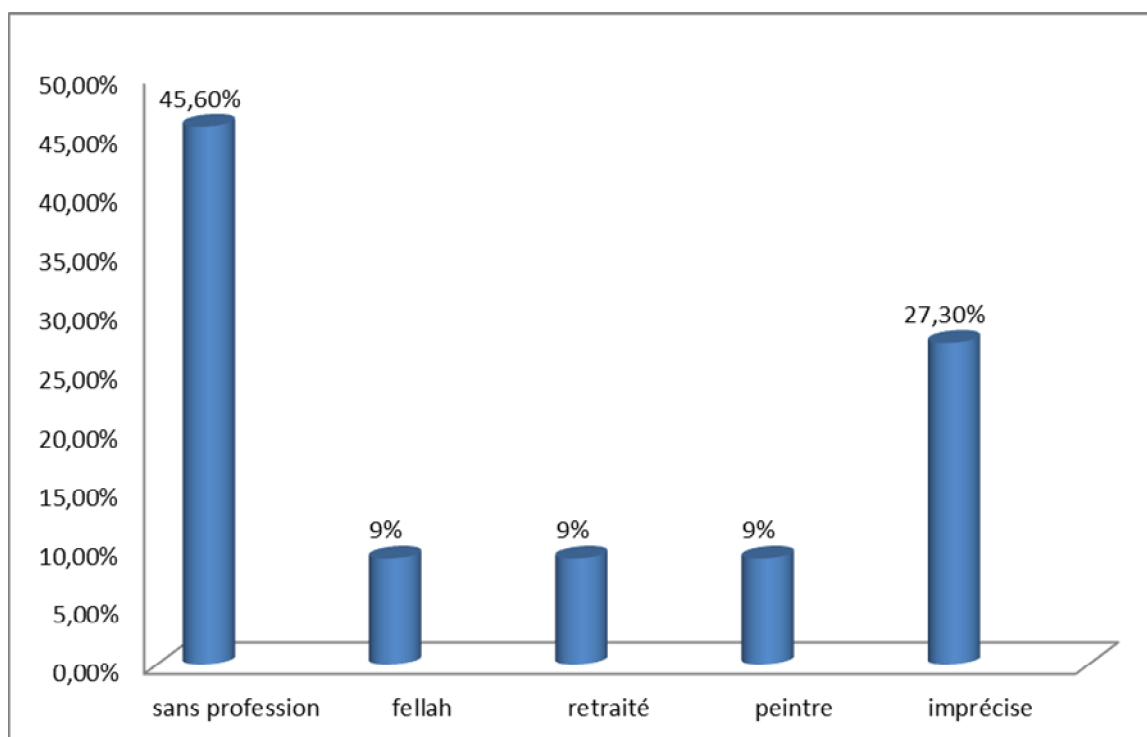


Fig 19: Répartition des cas selon leur profession

I. 5 Antécédents pathologiques :

Dans notre série, on constate que, le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde est déjà posé chez 8 malades et qu'ils ont eu une intervention chirurgicale antérieure et mis sous traitement substitutif dont 1 cas suivi pour hypertension artérielle sous monothérapie et un autre suivi pour maladie rhumatismale sous nivaquine.

3 malades n'ont aucuns antécédents pathologiques notables.

ATCD	Nombre	Pourcentage
Intervention chirurgicale antérieure pour CMT :		
• (HTA sous traitement)	08	72.8%
• (pathologie rhumatismale sous traitement)	01	12.5%
	01	12.5%
Sans antécédents	03	27.3%

Tableau V : Antécédents pathologiques des cas

L'extension du geste chirurgical des malades déjà opérés pour le cancer médullaire de la thyroïde allant d'une isthmolobectomie jusqu'à la totalisation de la glande avec ou sans curage ganglionnaire associé.

Type d'intervention	Nombre	Pourcentage
Isthmolobectomie droite sans curage ganglionnaire	01	12.5%
Isthmolobectomie droite avec curage ganglionnaire droit	01	12.5%
Isthmolobectomie gauche sans curage ganglionnaire	01	12.5%
Thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire	01	12.5%
Thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire (jugulocarotidien bilatéral)	04	50%

Tableau VI : type d'interventions chirurgicales des malades ayant déjà le diagnostic posé.

II. DONNES CLINIQUES :

II.1. Motif de consultation :

72.8% de nos malades se présentent pour une récurrence tumorale locorégionale (2 cas de récurrence ganglionnaire , 3 cas présentent une adénopathie cervicale, 1 cas avec une infiltration cutanée cervicale, 1 cas de nodule cervical et 1 cas se présente pour une dysphonie) ;1 malade soit 9.1% a consulté en stade métastatique (masse osseuse humérale symptomatique) ; 9.1% ont présenté des adénopathies cervicales avec flash syndrome chez qui une biopsie faite objectivant un cancer médullaire de la thyroïde et 9.1% présentant une dysphagie aux solides avec des adénopathies cervicales .

Motif de consultation	Nombre	Pourcentage
Récurrence loco régionale : • Récurrence ganglionnaire • Adénopathie cervicale • Infiltration cutanée avec adénopathie cervicale • Dysphonie • Nodule cervical	08 : • 02 • 03 • 01 • 01 • 01	72.3% : • 18.07% • 27.11% • 9.03% • 9.03% • 9.03%
Stade métastatique	01	9.1%
Adénopathie cervicale+ flash syndrome	01	9.1%
Adénopathie cervicale+ dysphagie aux solides	01	9.1%

Tableau VII : répartition des cas selon le motif de consultation

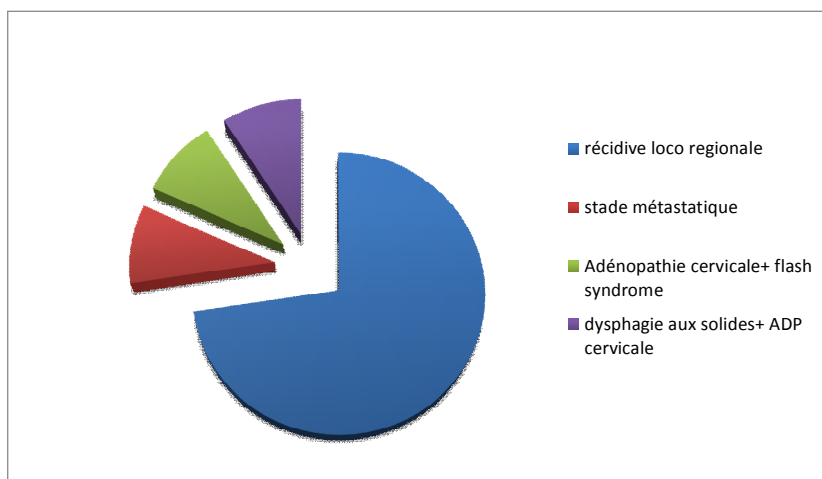


Fig 20: Repartition des cas selon le motif de consultation

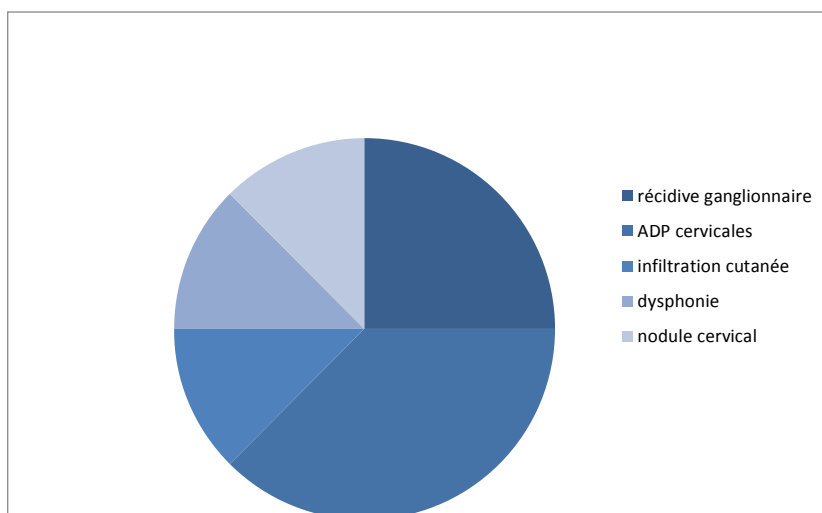


Fig 21: Récedive loco régionale

II.2. Durée d'évolution :

Seul 36.4% de nos patients ont consulté dans un délai inférieur à **12 mois** avec un délai moyen de 26.4 mois.

Durée d'évolution (mois)	Fréquence	Pourcentage (%)
0 mois < durée ≤ 12 mois	04	36.4 %
12 mois < durée ≤ 48 mois	02	18.1%
48 mois < durée ≤ 120 mois (4 à 10 ans)	04	36.4%
Imprécise	01	9.1%

Tableau VIII : Répartition des cas selon la durée d'évolution

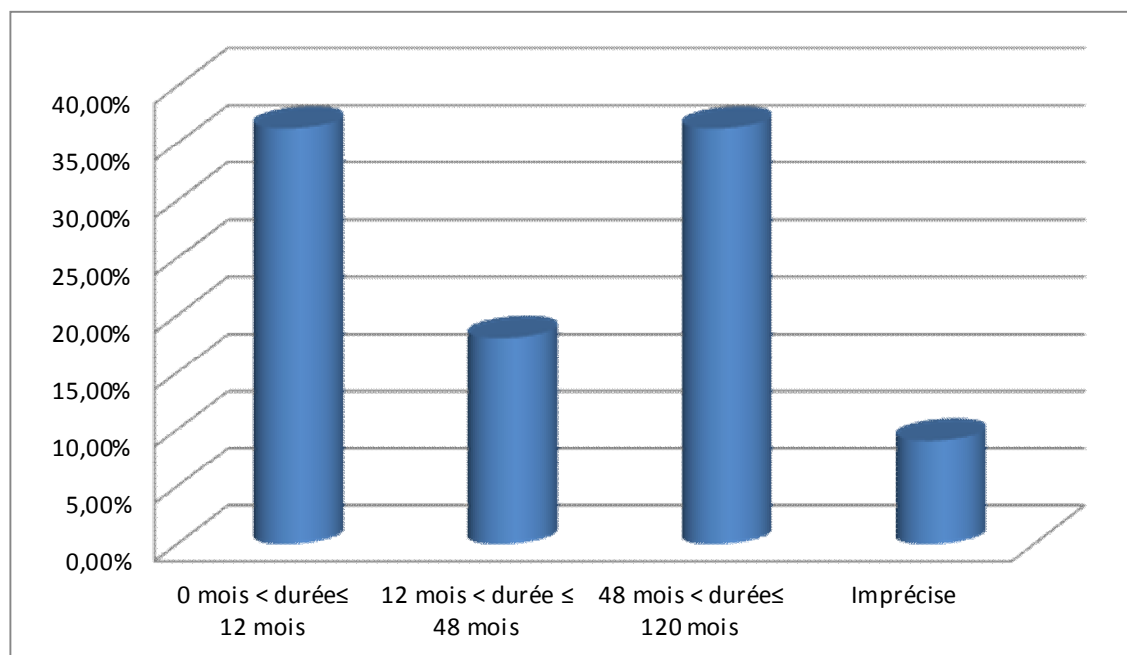


Fig 22: Répartition des cas selon la durée d'évolution

II.3 Examen clinique :

II.3.1. Signes fonctionnels :

Signe fonctionnel	Nombre	Pourcentage
Nodule cervical	01	9%
ADP cervicale	05	45%
Infiltration cutanée	01	9%
AEG	02	18%
RAS	02	18%
Paralysie récurrentielle droite	01	9%

Tableau IX : Répartition des cas selon les signes fonctionnels.

- 2 cas ont rapporté les signes de compression : dysphagie et dysphonie.
- Aucun malade n'a rapporté les signes de dysthyroïdie.
- Une seule patiente consulte pour une masse de l'extrémité supérieure de l'humérus droit douloureuse et chez qui la biopsie oriente vers une origine thyroïdienne.

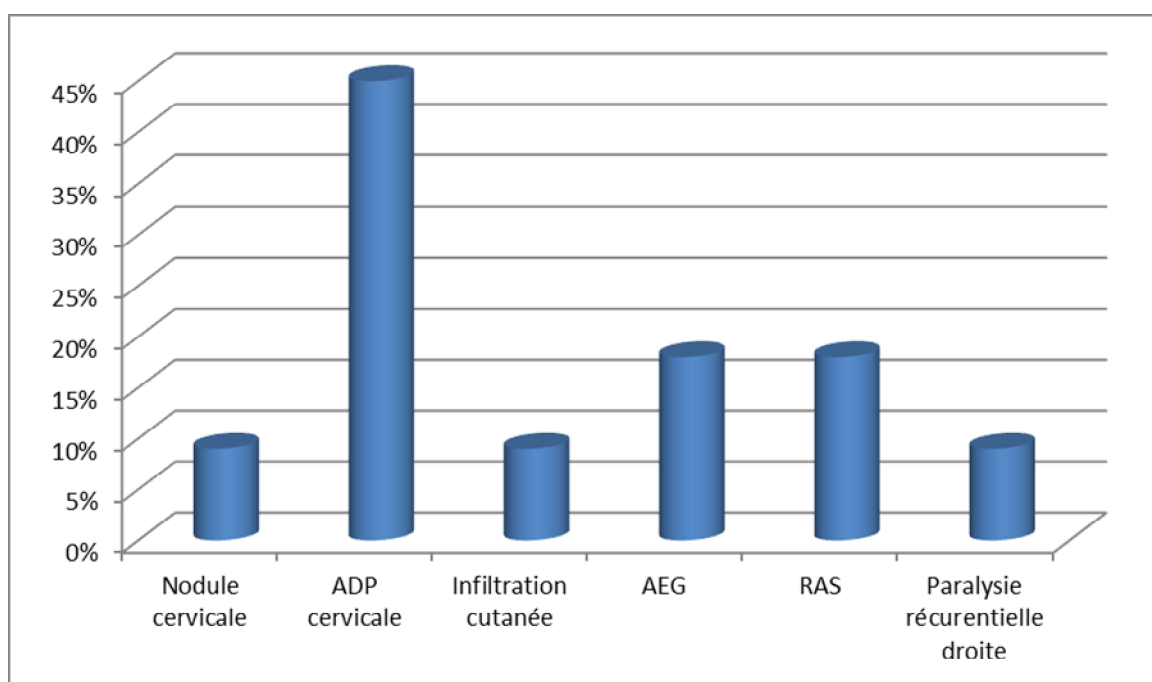


Fig 23: Répartition des cas selon les signes fonctionnels

II.3.2. Adénopathies :

Le siège des adénopathies dans notre série en se basant sur l'examen clinique et sur les données de l'échographie :

ADP	Nombre	Pourcentage
J-C	07	63.7%
A distance (sus-claviculaire, retro-sternale)	02	18.2%
Non précis	01	9.1%

Tableau X : Répartition des cas selon le siège des adénopathies

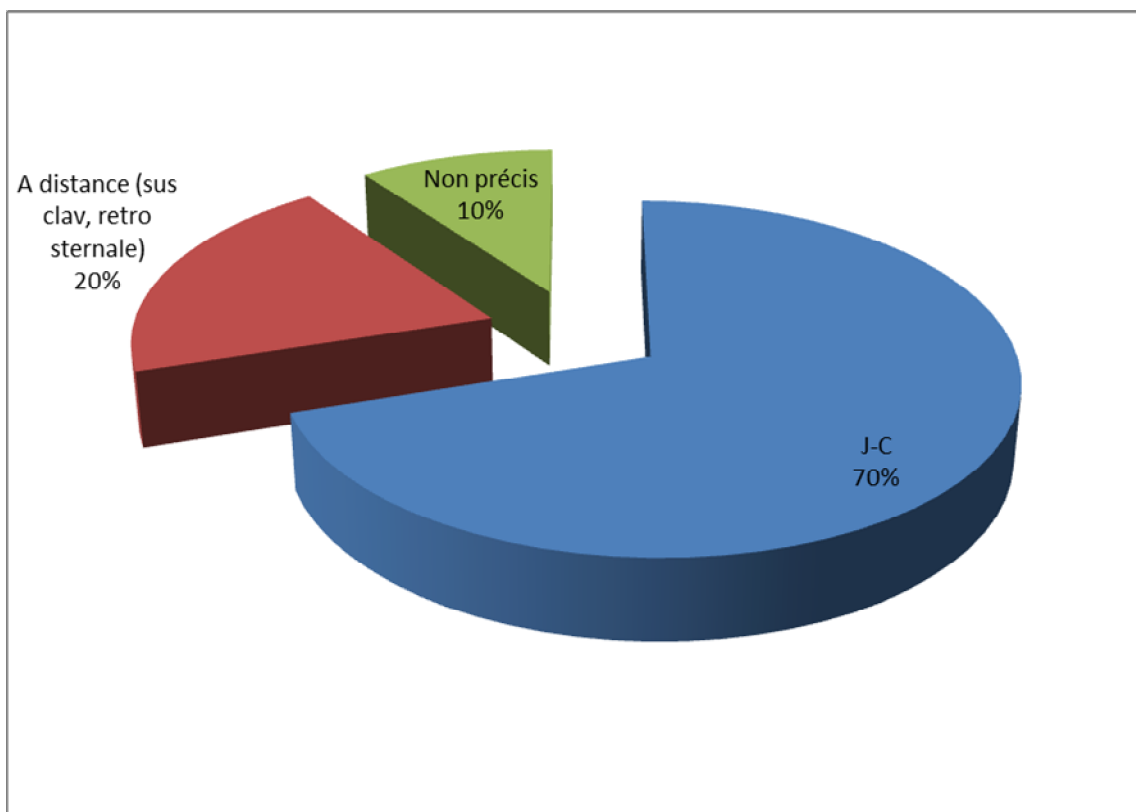


Fig 24: Répartition des cas selon le siège des adénopathies

II.3.3. Siège de la tumeur :

Aucune localisation précise n'a été majoritaire, les tumeurs droites étant les plus fréquentes avec 45.5%.

Siège	Fréquence	Pourcentage (%)
Lobaire gauche	02	18.2%
Lobaire droit	05	45.5%
Sus isthmique	01	9%
Bi lobaire	03	27.3%

Tableau XI: Répartition des patients selon le siège de la tumeur.

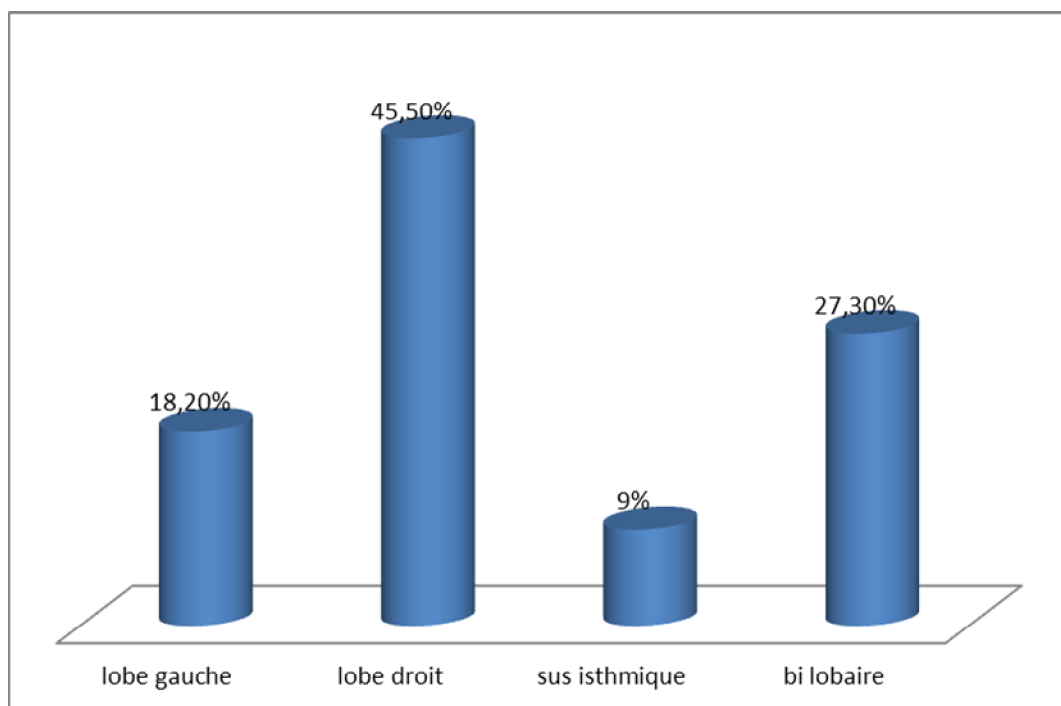


Fig 25: Répartition des cas selon le siège de la tumeur

III. BILAN PARA-CLINIQUE :

III.1.Scintigraphie thyroïdienne :

La scintigraphie thyroïdienne est réalisée chez 03 cas (27.3%), qui montre les résultats suivants:

- Nodule totolobaire gauche hypofixant + nodule polaire supérieur droit isofixant.
- Nodule chaud medio lobaire droit avec adénopathie jugulo-carotidienne droite
- La présence de 2 résidus thyroïdiens à gauche et 2 à droite.

08 malades n'ont pas eu une scintigraphie thyroïdienne.

III.2.Echographie cervicale :

Dans notre étude, l'échographie cervicale est effectuée chez 08 patients ; soit 72.7%, ayant montré les résultats suivants :

Données échographiques	Nombre	Pourcentage
Nodules	01	9.1%
Goitre multinodulaire	01	9.1 %
ADP locorégionale	02	18.1 %
Association ADP + nodules	04	36.4%
Non faite	03	27.3%

Tableau XII: Données de l'échographie.

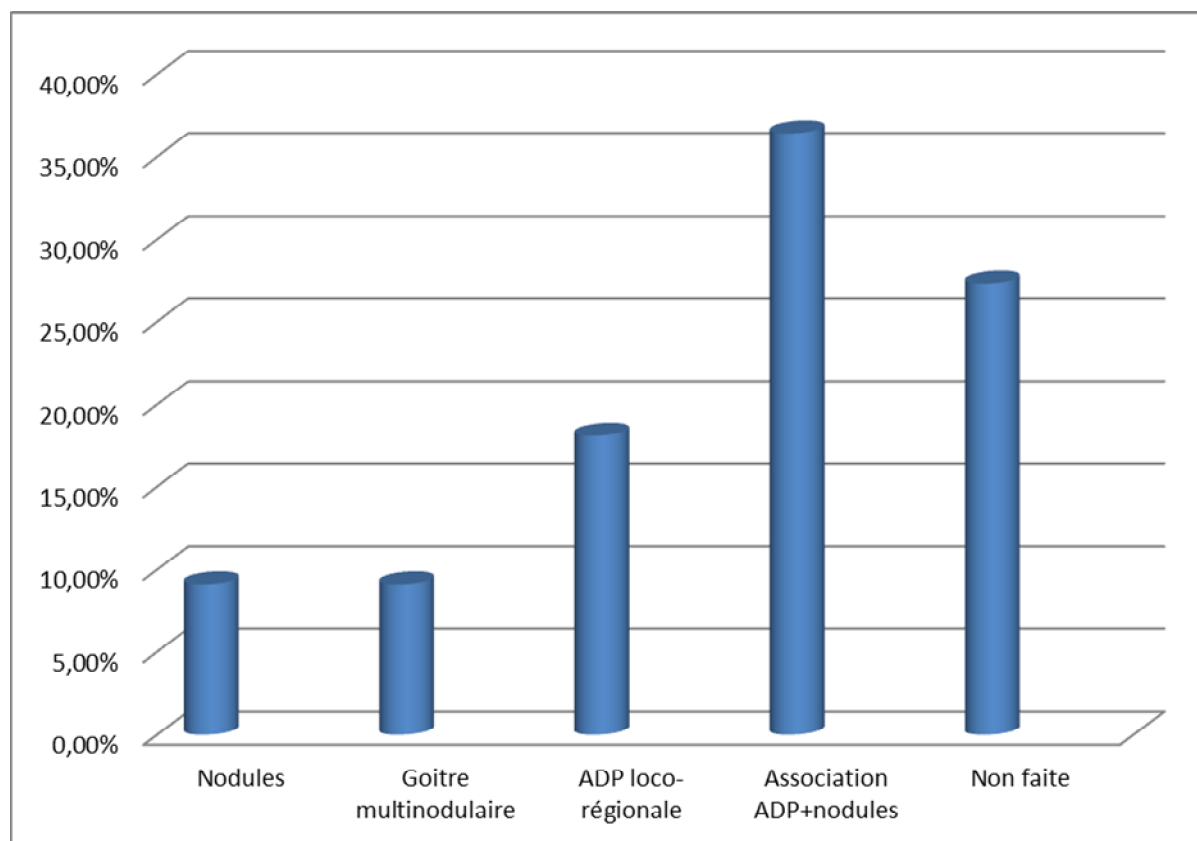


Fig 26: Données de l'échographie

III.3.Bilan biologique :

Dans notre série, le bilan THS-T3-T4 a été demandé pour 09 patients, qui objective :

- Une euthyroïdie : chez 08 patients (soit dans 72.7%)
- une hypothyroïdie : chez 01 malade (soit 9.1%)

Bilan	Nombre	Pourcentage
TSH-T3-T4	09	81.8%
Calcitonine	08	72.7%
Bilan phosphocalcique	03	27,3%
ACE	01	9%

Tableau XIII : Dosage biologique

La majorité des patients sont en euthyroïdie clinique et biologique. Un seul cas d'hypothyroïdie chez une patiente avec antécédents de thyroïdectomie totale pour un carcinome médullaire de la thyroïde mise sous traitement substitutif mal équilibrée.

Dans notre série, le dosage de la calcitonine sérique n'est pas systématique, il est réalisé que chez les malades ayant antécédent de cancer médullaire de la thyroïde ou devant un flash syndrome clinique, demandé chez 08 malades :

- Elevée : dans 06 cas (de 401 ng/ml à 12574ng/ml).
- normale : dans 02 cas.

III.4. Autres examens para-cliniques :

Examen	Nombre	Pourcentage
Biopsie d'ADP ou d'organe	04	36.6%
Immunohistochimie	01	9.1%
TDM cervicale	07	63.6%
IRM cervicale	01	9.1%

Tableau XIV : les examens para-cliniques

- Dans notre série, 04 malades ont bénéficié d'une **ponction biopsie** à visée diagnostic :
- Une biopsie d'adénopathies locorégionales objectivant un cancer médullaire de la thyroïde
 - Un cas d'une biopsie d'une métastase osseuse révélatrice
 - Et une biopsie avec complément d'immunohistochimie d'un nodule thyroïdien suspect.
 - Une biopsie ganglionnaire non concluante.
- Dans notre série, **une TDM cervicale** est faite chez 07 malades, avec les résultats suivants :
- Nodule ou goitre avec ADP loco régionales chez 04 cas
 - Résidu tumoral dans la loge thyroïdienne chez 03 cas
- Dans notre série, une **IRM cervicale** est réalisée chez un seul malade objectivant ainsi un goitre multi hétéro nodulaire refoulant la trachée avec prolongement endothoracique et des adénopathies cervicales bilatérales.

IV- BILAN D'EXTENSION :

- Une radiographie thoracique est faite chez 8 cas seulement, soit 72,7%, qui a révélé un goitre plongeant avec déviation trachéale nécessitant un complément tomodensitométrique chez un seul cas, le reste est sans anomalies.

Normale	63,7%
Déviation trachéale ou goitre plongeant	9 %
Imprécis	27,3%

Tableau XV : Résultats de la radiographie pulmonaire

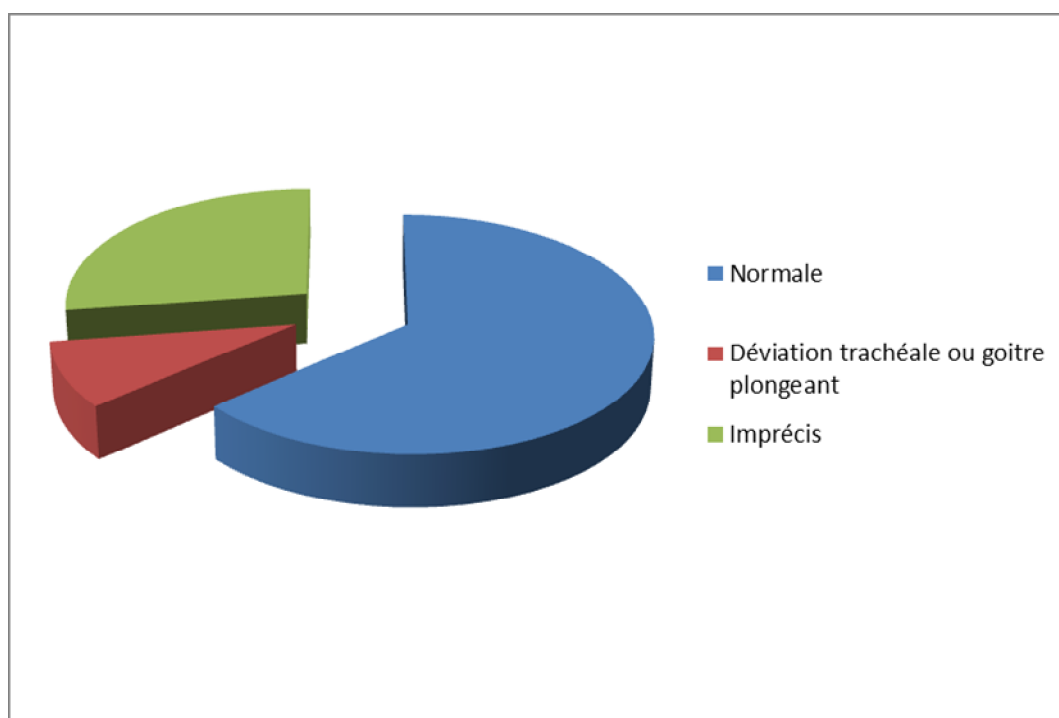


Fig 27: Résultats de la radiographie pulmonaire

- Une échographie abdominale est réalisée chez 05 malades, soit 45,5%, qui objective des formations hyperéchogènes en faveur de métastase hépatique au niveau du segment IV ayant nécessité un angioscanner hépatique pour confirmation, chez un seul patient.

Normale	36,4%
Métastases	9%
imprécis	54,6%

Tableau XVI : Résultats de l'échographie abdominale

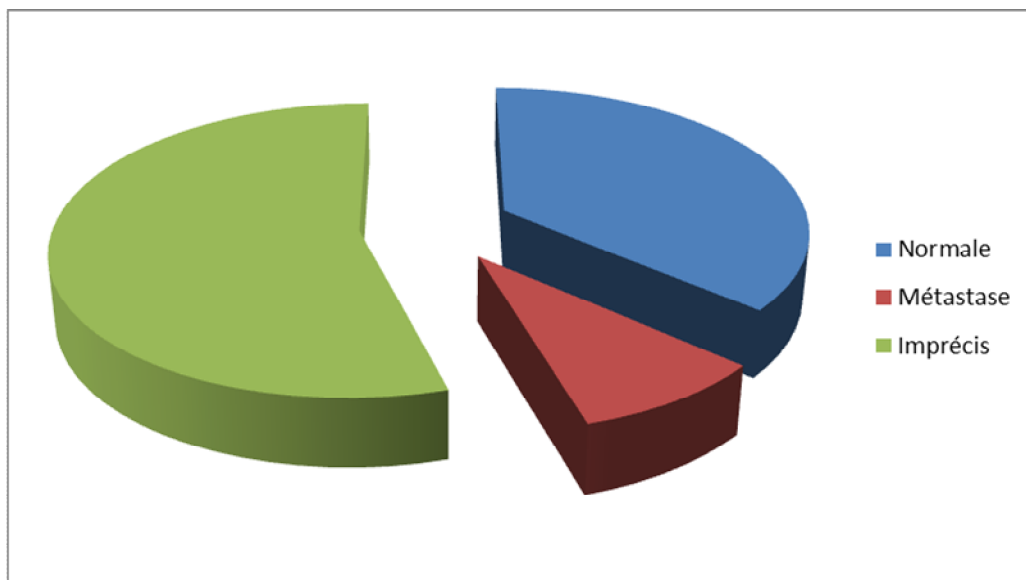


Fig 28: Résultats de l'échographie abdominale

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne n'a été réalisée que chez 02 patients devant la suspicion de métastase pulmonaire, revenue sans anomalie.
- Une scintigraphie osseuse est demandée chez 1 patient devant des douleurs osseuses du membre supérieur objectivant une localisation secondaire de la partie supérieure de l'humérus gauche qui était révélatrice.

V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

V.1. Traitement chirurgical:

V.1.1. Chirurgie thyroïdienne :

Dans notre série, 5 malades sont opérés, soit 45,5%, ayant bénéficiés d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire chez 3 cas ou totalisation de la glande chez 2 cas pour les malades déjà opérés. Tous les malades sont opérés en un seul temps.

- Un curage ganglionnaire jugulocarotidien bilatéral est réalisé en même temps que la thyroïdectomie chez tous les malades opérés.
- Une association avec un curage sus claviculaire bilatéral est faite chez 1 seul patient.

Cette chirurgie est jugée non complète R2, chez 2 malades.

Une biopsie chirurgicale est réalisé chez une seule patiente dont la tumeur jugée non résecable, considérée palliative.

V.1.2. Chirurgie ganglionnaire :

Dans notre série, le curage ganglionnaire seul est effectué dans 5 cas, soit 45,5 % des malades, notamment ceux qui ont déjà subi une chirurgie antérieure et qui se présentent pour des récidives locorégionales.

Ce curage ganglionnaire comporte :

- Un curage récurrentiel homolatéral droit chez 1 malade.
- Un curage du compartiment droit chez 1 malade.
- Un curage du compartiment gauche avec adénectomie gauche chez 1 malade.
- Un curage jugulocarotidien et spinal bilatéral chez 1 malade.
- Un curage cervical antérieur chez 1 malade.

		Geste	Nombre	Pourcentage
Chirurgie thyroïdienne avec un curage ganglionnaire en un seul temps (45,5%)	Chirurgie thyroïdienne	Thyroïdectomie totale	3	60%
		Totalisation de la glande	2	40%
	Curage ganglionnaire bilatéral	Jugulocarotidien	5	100%
		+ sus claviculaire	1	20%
Curage ganglionnaire seul (45,5%)	Récurentiel homolatéral droit		1	20%
	Compartiment droit		1	20%
	Compartiment gauche avec adénectomie gauche		1	20%
	Jugulocarotidien et spinal bilatéraux.		1	20%
	Cervical antérieur		1	20%

Tableau XVII : Détails des gestes opératoires



Fig 29 : photo d'une vue opératoire montrant une incision en U permettant un curage jugulocarotidien complet.



Fig 30 : photos de vue opératoire montrant une incision de type Kocher pour héli thyroïdectomie gauche.



Fig 31 : Pièce opératoire de thyroïdectomie totale.

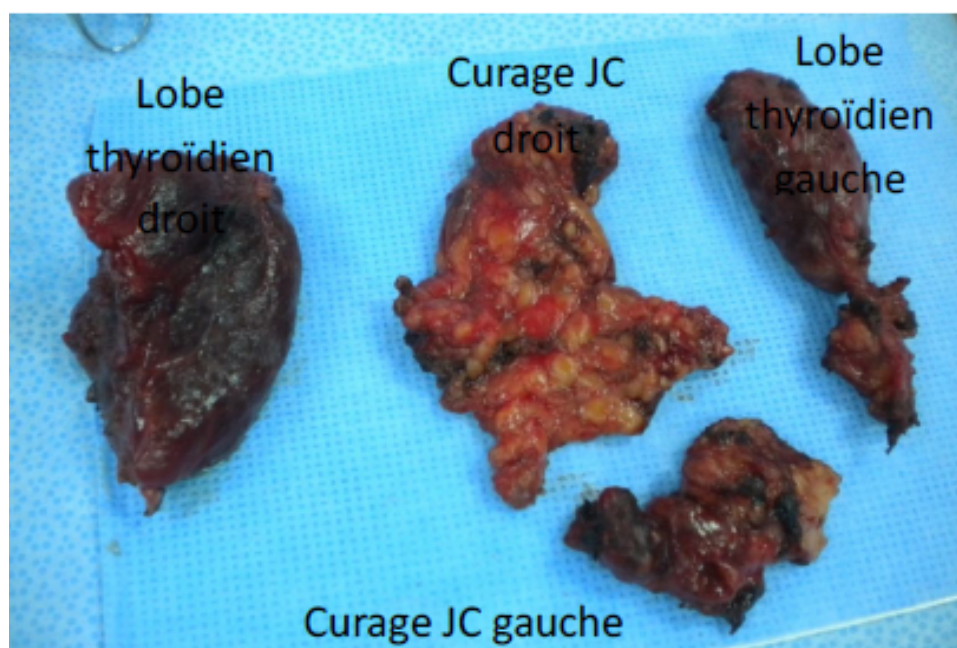


Fig 32 : pièces de thyroïdectomie totale + curage.

V.1.3. Anatomie-pathologique :

Dans notre série, examen anatomo-pathologique est en faveur, dans la plupart des cas, d'un carcinome médullaire de la thyroïde ou d'une récidive ganglionnaire ou parenchymateuse chez les malades déjà diagnostiqués.

Une association avec un carcinome différencié de la thyroïde, type vésiculaire, est observée chez 3 patients.

Liste des patients opérés	Examen anatomo pathologique détaillé	
	Pièce opératoire de la thyroïde	Curage ganglionnaire
Patient 1	carcinome vésiculaire et médullaire de la thyroïde	droite : 6N-/6N gauche : 11N-/11N
Patient 2	carcinome mixte vésiculo-médullaire avec présence d'embolies vasculaires vésiculaires	Non précis
Patient 3		métastase ganglionnaire 3N+/3N avec effraction capsulaire d'un carcinome médullaire
Patient 4		récidive ganglionnaire 3N+/3N avec effraction capsulaire d'un carcinome médullaire.
Patient 5	un carcinome médullaire de la thyroïde avec effraction capsulaire, limite chirurgicale saine	6N+/9N.
Patient 6		une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire avec inflexion vésiculaire probable, 3N+/11N à gauche et 20N-/20N à droite.
Patient 7	l'absence de résidu tumoral du lobe gauche	15- /15N
Patient 8		une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire 4N+/11N à gauche et 12N+/12N avec effraction capsulaire à droite.
Patient 9	d'un carcinome médullaire infiltrant massivement les 2 lobes avec hypertrophie vésiculaire adénomateuse multi nodulaire du lobe droit.	Non précis
Patient 10		une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire déjà connu chez la patiente.
Patient 11	Localisation secondaire parathyroïdienne et fibro-musculaire d'un carcinome médullaire.	

Tableau XVIII : Détail des comptes rendus anatomo pathologiques des pièces opératoires.

V.1.4.Suites immédiates :

Dans notre série, les suites post opératoires immédiates sont simples, sans aucun incident décelé, déclarant sortant à J+2.

V.2. Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe au cobalt 60 est indiquée chez 4 patients seulement, soit 36,4% des cas.

- La dose délivrée variait entre 46 et 70 Gy à raison de 2 ou 3 Gy/séance et la plupart des patients irradiés ont suivi le protocole : 30Gy en 15 séances, 2 Gy/ séance.

Traitement	Nombre	Pourcentage
Radiothérapie	4	36,4%

Le complément thérapeutique par la radiothérapie externe est indiqué après un traitement chirurgical chez :

- 2 patients présentent une effraction capsulaire après un curage ganglionnaire
- Un patient présente un carcinome récidivant
- Un patient présente une métastase ganglionnaire après une thyroïdectomie antérieure et curage bilatérale pour le même carcinome de la thyroïde.

Indication à la radiothérapie	Nombre	Pourcentage	Dose délivrée
Effraction capsulaire ganglionnaire post chirurgie	2	50%	65 Gy
Carcinome récidivant	1	25%	70 Gy
Métastase ganglionnaire	1	25%	46 Gy

Tableau XIX : les indications de la radiothérapie externe avec la dose totale délivrée.

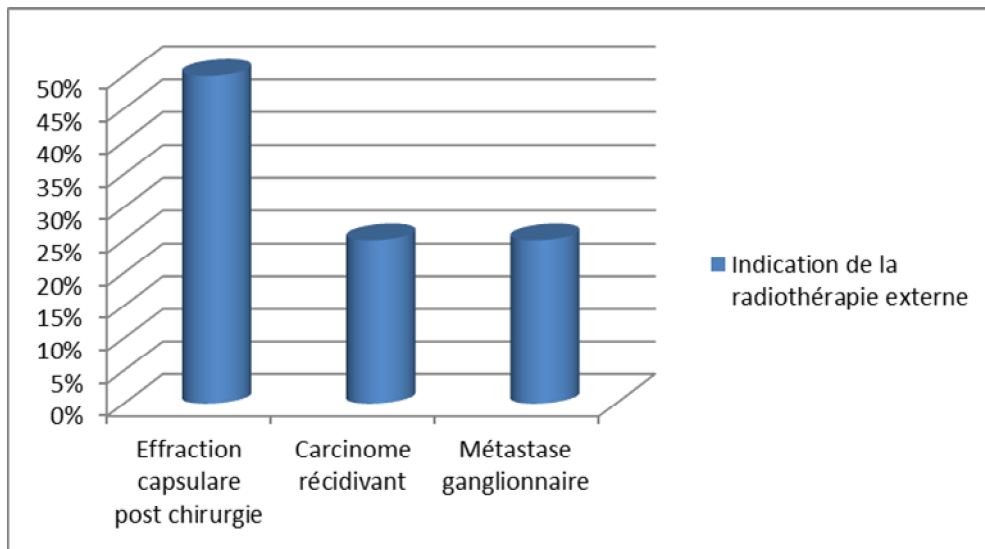


Fig 33: Indication de la radiothérapie externe

V. 3. Hormonothérapie :

Dans notre étude, tous les patients inclus sont mis sous Lévothyroxine L4 à la dose variable de 100-150µg/j ;

Traitement	Nombre	Pourcentage
Hormonothérapie	11	100%

V.4. Chimiothérapie :

Dans notre série, l'indication de chimiothérapie est restreinte à un seul malade en rechute, localement avancé avec infiltration du plan musculo fibreux adjacent et des localisations secondaires para thymiques, jugé non résecable, elle est essentiellement palliative, reposant sur le protocole : Adriamycine en monothérapie en première ligne puis 5FU comme 2^{ème} ligne devant la non amélioration clinique.

Un malade est adressé pour chimiothérapie palliative aussi, après avoir présenté une récurrence locorégionale et des métastases osseuses au cours de son suivi post opératoire.

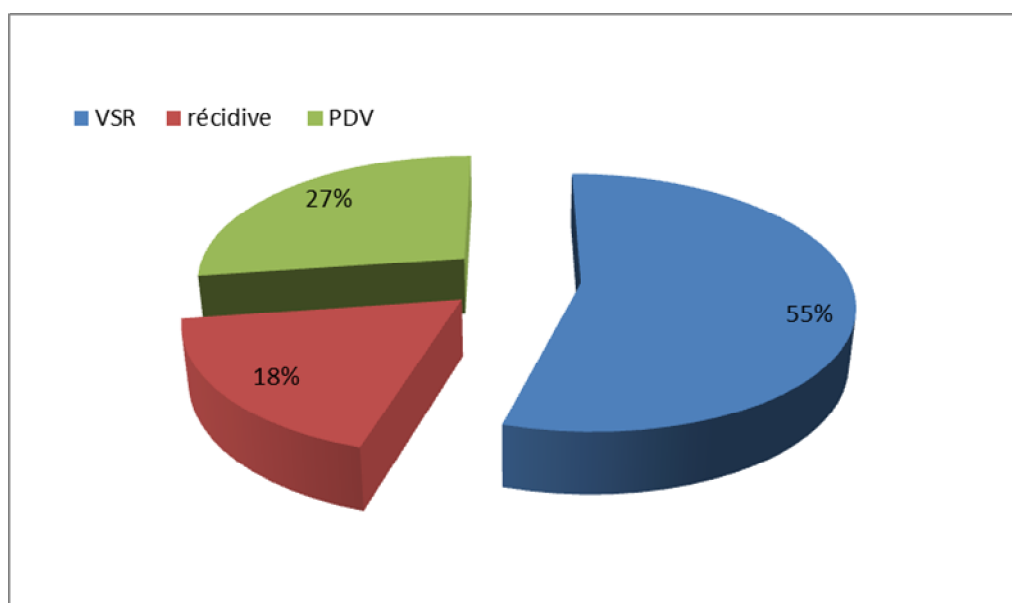
VI- SUITES LOINTAINES :

Dans notre étude, 10 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical ; thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire systématique chez 5 patients, dont 2 cas le geste est jugé incomplet R2 ; une reprise chirurgical avec curage ganglionnaire seul pour une récurrence locorégionale chez 5 patients.

Une surveillance à long terme se basant sur les données de l'examen clinique du cou, l'échographie cervicale et un bilan thyroïdien a révélé le profil évolutif suivant :

Statut	Nombre	Pourcentage	Recul
Récurrence locorégionale et/ou à distance	2	18,1%	15 mois
Vivant sans récurrence	6	54,6%	12 mois
Perdu de vue	3	27,3%	

Tableau XX : Profil évolutif des patients opérés.



VSR : vivant sans récurrence PDV : perdu de vue

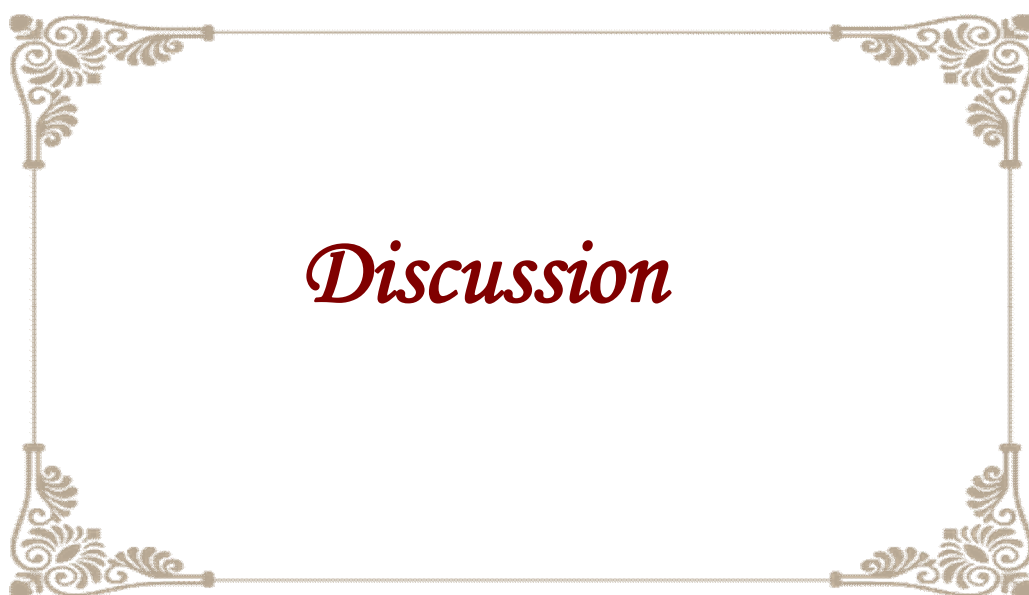
Fig 34: Suites lointaines après traitement chirurgical

La récurrence est objectivée sur les données de l'échographie cervicale chez 2 patients qui ont bénéficié d'une reprise chirurgicale essentiellement un curage ganglionnaire :

- le 1^{er} patient qui présente la récurrence locorégionale, après un délai de 6 mois, a bénéficié d'un immuno marquage en faveur d'une forte possibilité de la population tumorale anticorps anti calcitonine.
- le 2^{ème} patient présente une récurrence locorégionale avec des localisations secondaires osseuses objectivées sur la scintigraphie osseuse après un délai de 24 mois, adressé à la consultation oncologie médicale pour éventuelle chimiothérapie palliative.

Les malades perdus de vue sont :

- Un malade qui a bénéficié d'un geste chirurgical jugé incomplet R2.
- Une malade qui a présenté une rechute avec envahissement locorégionale jugée non résecable.
- Une patiente dont le diagnostic est révélée par une localisation osseuse humérale symptomatique.



Les données rapportées ne reflètent pas la situation dans la population générale du Maroc. En effet l'effectif réel des cancers médullaires de la thyroïde durant la période d'étude est très sous-estimé. Ceci s'explique par le biais de recrutement de l'INO, le fait que les patients n'ont pas toujours accès aux structures adéquates de diagnostic et ont recours aux traitements traditionnels et qu'il existe plusieurs structures (notamment chirurgicale) qui prennent en charge ce type de cancer rendant difficile une estimation exacte dans notre pays.

L'objectif de notre étude est d'étudier le profil épidémiologique des patients atteints du cancer médullaire de la thyroïde pris en charge à l'INO, en ce comparant avec les données de la littérature, et d'évaluer la stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique dans notre service.

Notre série a été comparée essentiellement avec une étude faite au sein du service d'endocrinologie au CHU CASABLANCA sur une période de 17 ans allant de 1997 au 2014, à propos de 26 cas de cancer médullaire de la thyroïde faite par Docteur NE.HARAJ [40], série de Docteur N.E.H.KHELIL [41]. qui est une étude de 21 cas de cancer médullaire faite au sein du service de médecine nucléaire au CHU T-DAMERDJI à ALGERIE sur une période de 22 ans allant de 1989 jusqu'au 2011 , et les données de la littérature.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I.1. Historique :

Il n'est pas dans notre propos de refaire l'historique exhaustif de cette affection. Trois phases marquent son histoire et sa compréhension. La première a été descriptive et il importe de rappeler que Pagès [23], rarement cité, avait reconnu dès 1955 l'existence de cancers thyroïdiens à cellules claires. En 1961, Sipple [24] individualise l'association phéochromocytome-cancer thyroïdien, qui portera son nom. Parallèlement, la CT est découverte par Hirsch [25] en 1963. La connaissance du cancer médullaire de la thyroïde progresse dès lors très rapidement : Williams montre que le cancer médullaire est en cause dans le syndrome de Sipple [26], Schimcke et Hartmann [27] suspectent son caractère familial puis Williams [27] suggère que le cancer se développe aux dépens des cellules parafolliculaires de la thyroïde, que Pearse [29] nomme cellules C.

En 1968, la constatation par Milhaud [30] de la sécrétion de CT par ce cancer allait permettre le diagnostic et le suivi de la maladie ; elle ouvrait le champ, après l'authentification de sa forme familiale la même année par Steiner [31], à sa détection précoce grâce à la réponse pathologique spécifique de l'hormone à desécrétagogues [32]. Les descriptions des formes de la maladie allaient se succéder : syndrome de Gorlin [33], néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type II a et b. Par ailleurs, l'étude immunochimique de la CT dans les pièces d'exérèse thyroïdienne faisait découvrir une hyperplasie des cellules C dans la forme héréditaire [34] et des formes histologiques atypiques jusqu'alors méconnues [35].

Une dernière phase est marquée par l'application au CMT des techniques de la génétique moléculaire, avec: la découverte du gène de la CT sur le chromosome 11 ; la mise en évidence de l'épissage alternatif (Fig 35) de son transcrit primaire en un messenger codant pour la CT, la katacalcine et le peptide N-terminal, d'une part, un messenger codant pour le calcitonin gene-related peptide (CGRP) [36], d'autre part, la localisation du (ou d'un) gène responsable de la transmission héréditaire de la maladie sur le chromosome 10 [37].

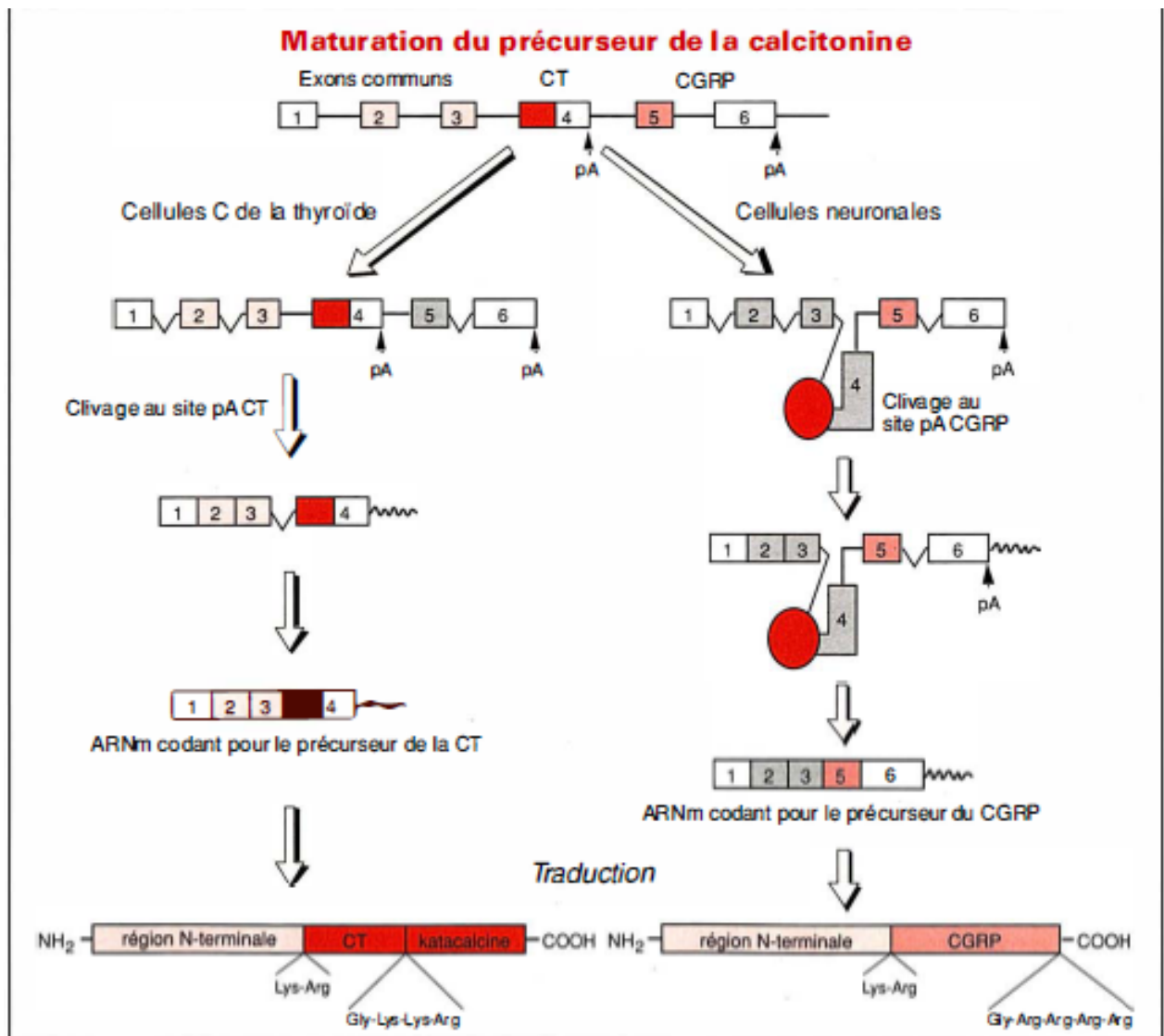


Fig 35 : Modèle d'épissage avec intervention d'un facteur spécifique (ovale rouge) qui engage l'épissage dans la voie de formation de l'ARNm du CGRP. Les parties roses et rouges représentent les régions codantes, pA représente le site de polyadénylation (D'après [381 et [39]).

I.2 Incidence : [15]

Le CMT est un cancer rare. Il représente environ 5 à 15% des cancers thyroïdiens selon les séries.

La plupart des grandes séries publiées se réfèrent à des études rétrospectives.

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

Quelques années auparavant, Rossi et al ont publié leur série de 35 CMT individualisés parmi 964 patients porteurs de cancer thyroïdien référencés à la clinique Lahey de Boston entre 1931 et 1970.

Bergholm et al ont publié une étude de 249 patients atteints de CMT parmi 6 513 patients référencés comme porteurs d'un carcinome thyroïdien sur le Registre national du cancer suédois entre 1959 et 1981.

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

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

Cela illustre la contribution probable du critère biologique que constitue l'étude de la sécrétion de CT par ces tumeurs au diagnostic de CMT depuis 1968.

Les études prospectives visant à situer la place des CMT et les conditions de son diagnostic dans une population consultant pour problèmes thyroïdiens sont plus récentes et peu nombreuses.

Pacini et al identifient huit cas de CMT sur 1 385 patients porteurs de nodules thyroïdiens.

Le CMT représente, dans cette série, 0,6 % de la pathologie nodulaire tout-venant et 15,7 % des 51 nodules cancéreux.

Dans cette étude, tous les CMT avaient des taux élevés de CT, tandis que les cytoponctions systématiques n'ont retenu ce diagnostic que dans deux cas et surtout ont conclu à des lésions bénignes dans trois autres cas.

La première étude française dans ce domaine revient à Rieu et al.

Ces auteurs ont constitué une série de 469 patients consultant pour un goitre uni- ou multinodulaire sur une période de 4 ans (1989-1993), explorés de manière rigoureuse.

Tous les patients ont eu une évaluation du taux plasmatique de CT, une étude cytologique des nodules cliniquement et/ou échographiquement décelables. Quatre CMT ont ainsi été détectés sur un taux élevé de CT à l'état basal, de 70 à 2828 ng/L.

Ces quatre CMT représentent 0,84 % de l'ensemble des patients avec goitre nodulaire et 26,7% des 15 patients ayant un cancer thyroïdien, situant le CMT au deuxième rang, derrière les cancers papillaires (8/15) et précédant les cancers folliculaires (1/15).

Ce travail d'une petite équipe française fait actuellement référence.

Niccoli et al situent la prévalence du CMT à 1,4 % des 1 167 patients atteints de pathologie thyroïdienne au cours d'une étude rétrospective d'un travail prospectif fait dans trois centres différents ayant suivi une méthodologie différente.

Dans la plupart des pays, des registres nationaux ont été constitués ayant pour objectif l'étude des cancers thyroïdiens en général ou du CMT en particulier.

En France, le GETC a enregistré à ce jour un peu plus de 3 000 cas, mais on peut estimer que le nombre réel de patients atteints de CMT est très probablement très supérieur (voisin de 10 000) si l'on prend en compte la prévalence établie par les études prospectives et la fréquence de la pathologie thyroïdienne.

La prise en charge par ces groupes, de manière sinon exclusive du moins prédominante, du problème des formes familiales a permis, outre la découverte du gène RET, de bien situer les différentes formes de CMT :

- les formes sporadiques de CMT représentent 75 % et leur découverte fortuite en fait des tumeurs de moins bon pronostic soit par un degré d'évolutivité plus élevé (mutation somatique du gène RET sur l'exon 16), soit du fait d'un diagnostic plus tardif et d'un stade tumoral plus avancé ;
- les formes familiales de CMT représentent 25 % et se décomposent en : 8 % de familles avec CMT isolé, 16 % de familles avec NEM IIa et 1 % de NEM IIb.

Les années	HOMME				FEMME			
	Nombre de cas	Taux stansarisés	Supérieur	Inférieur	Nombre de cas	Taux stansarisés	Supérieur	Inférieur
1982-1986	25	0,2	0,1	0,2	18	0,1	0,1	0,2
1987-1991	39	0,3	0,2	0,3	25	0,2	0,1	0,3
1992-1996	33	0,2	0,1	0,3	17	0,1	0,1	0,2
1997-2001	55	0,4	0,3	0,5	46	0,3	0,2	0,4
2002-2006	58	0,4	0,3	0,5	55	0,3	0,3	0,4

Tableau XXI : Nombre de cas observés et taux standardisés monde, entre 1982 et 2006, par, sexe et période selon le registre du cancer Français. [42]

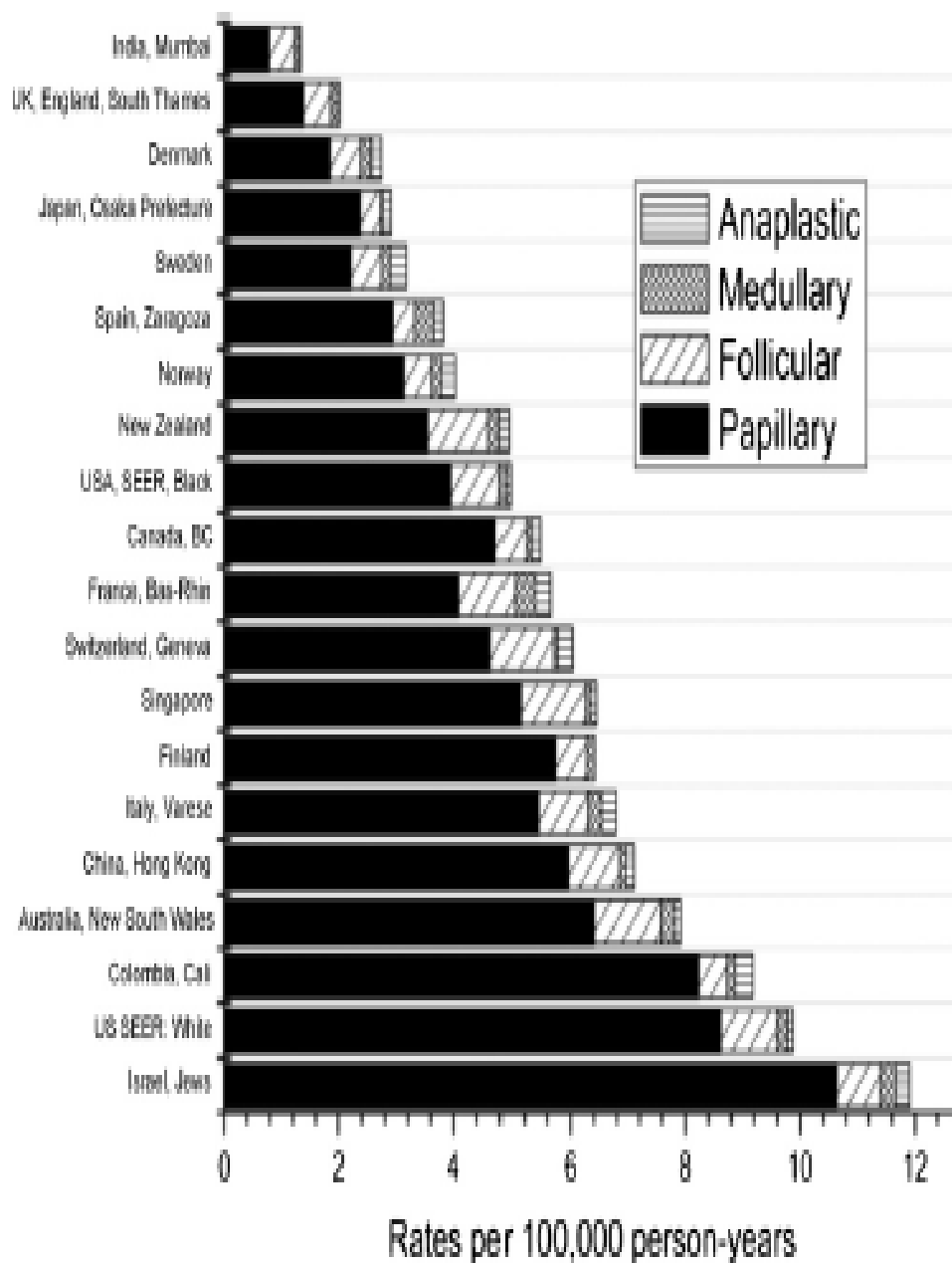


Fig 36 : Taux d’incidence dans le monde chez la femme (taux standardisés monde [TSM]) selon l’histologie, période 1998–2002 [43]

I.3. Âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des malades lors du diagnostic est de 44 ans (entre 31-64 ans), ce qui concorde avec le résultat des autres séries.

Dans la littérature, 80% des carcinomes médullaires de la thyroïde sont sporadiques avec une prédilection d'âge entre 50 à 60 ans , un moyenne d'âge à 55 ans.

Séries	NE.HARAJ	N.E.H.KHELIL	Notre série
Tranche d'âge la plus touchée	14-50 ans	27-90 ans	31-64 ans
Age moyen	42	54	44

Tableau XXII : Comparaison de l'âge moyen avec d'autres séries :

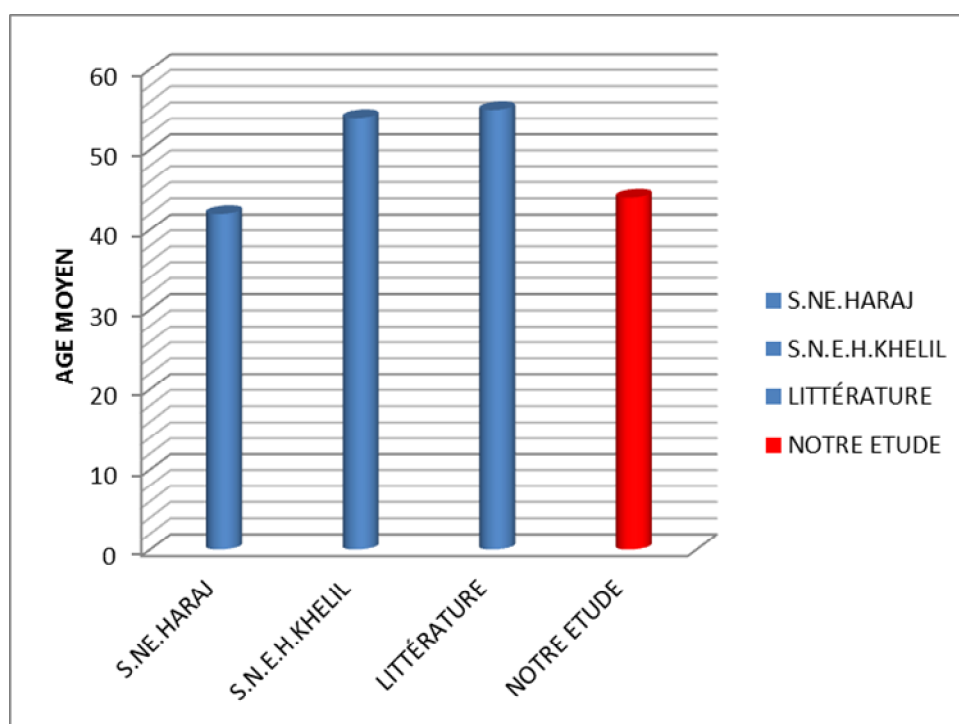


Fig 37: Les Séries Etudiées

Nous remarquons que l'âge moyen de nos malades concorde celui rapporté dans la série de N.E.H.HARAJ.

Aussi que l'âge moyen de nos malades étudiés est très jeune par rapport à celui rapporté dans la littérature et la série de N.E.H.KHELIL, peut être lié à la méconnaissance du carcinome médullaire surtout en pré opératoire par le dosage de la calcitonine sérique par les chirurgiens ou par les anatomopathologistes sur pièce opératoire, ce qui peut retarder le diagnostic à un âge plus tardif.

I.4.Sexe :

La pathologie thyroïdienne touche essentiellement la femme, ce qui concorde avec le pourcentage des femmes dans notre série avec un sex-ratio de 2,6.

Le résultat proche de celui objectivé dans les séries étudiées et dans la littérature.

Série	N.E.H.KHELIL	N.E.HARAJ	Notre série
Sex-ratio (F/H)	2	2,7	2,6

Tableau XXIII : comparaison des sex-ratios avec d'autres études.

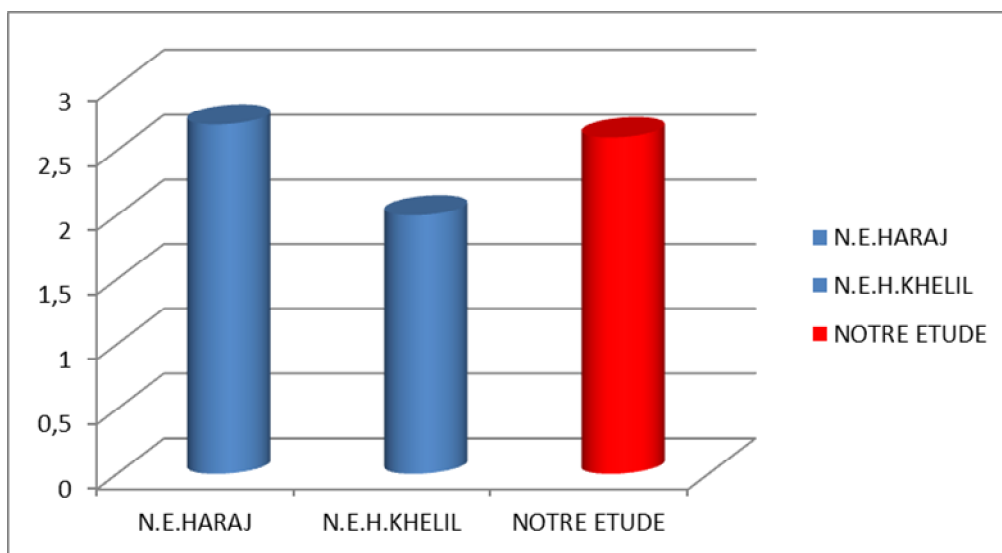


Fig 38: comparaison du sexe dans les séries

En France entre 1980 et 2005, sur toute la période, l'incidence est trois fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement a été multiplié par cinq entre 1980 et 2005 pour chacun des deux sexes [44].

Dans les autres pays du monde, l'augmentation des taux d'incidence est de 48 % chez les hommes et de 66,7 % chez les femmes. Le taux est relativement faible en Afrique, en particulier en Ouganda, contrastant avec un taux très élevé en Israël et aux États-Unis. La Fig. 2 compare les incidences selon les pays chez la femme [43]

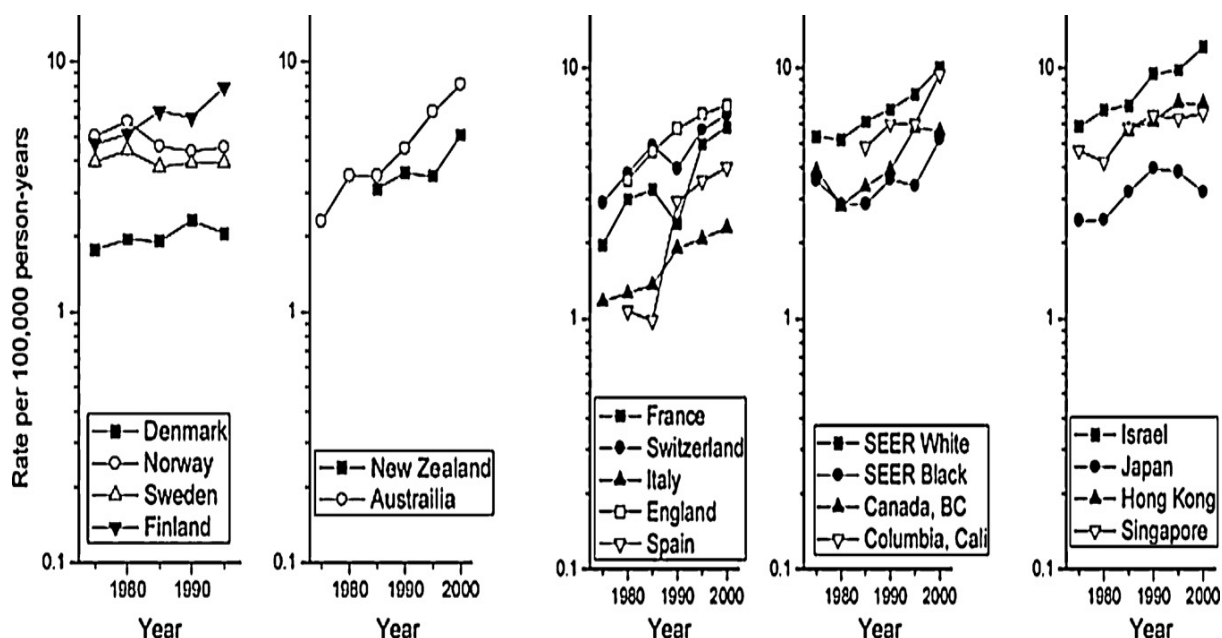


Fig. 39 : Évolution des taux d'incidence (standardisés sur l'âge) selon les pays de la période 1973–1977 à 1998–2002 chez les femmes [43]

Au Maroc, durant la période 2006-2008 ; période incluse dans notre étude ; ce cancer occupait la quatrième localisation de cancers féminins (d'après la direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies à Rabat [45]).

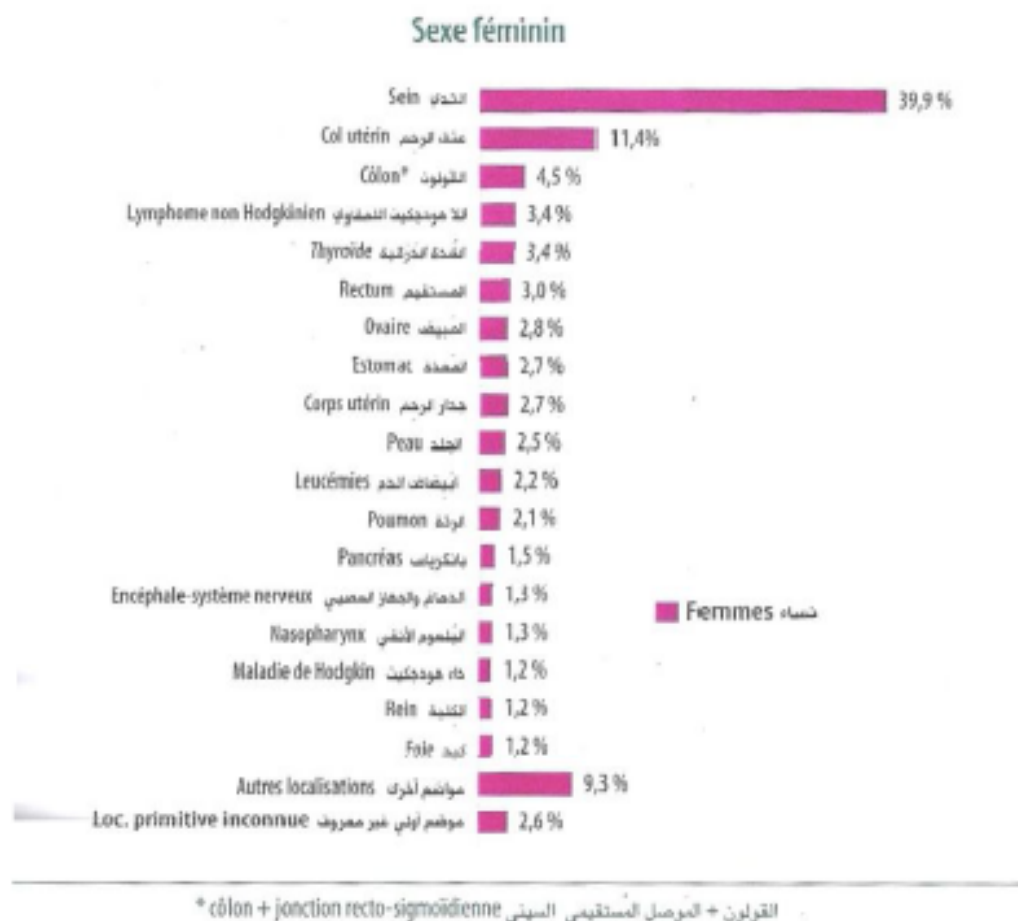


Fig 40 : Cancers féminins les plus fréquents au Maroc [45]

I.4. Origine des malades :

Dans notre étude, 45.5 % des malades sont originaires et habitants les régions montagneuses, 45.5% de régions non montagneuses et l'origine a été indéterminée chez 9 % des cas.

Dans les séries étudiées, l'origine des malades n'a pas été signalée du fait de la non incrimination de l'origine montagneuses des malades dans la physiopathologie et la survenue par la suite du cancer médullaire de la thyroïde.

Par contre, des études ont montré que les patients vivent dans des zones proches d'irradiation susceptible de développer un micro carcinome et par la suite un carcinome médullaire de la thyroïde, notamment une étude épidémiologique est faite ; dans ce sens ; dans les territoires contaminés par l'accident de Tchernobyl (1986) 25 ans après portant sur les populations Bélarus, de la fédération Russe et d'Ukraine, afin d'étudier l'impact sanitaire de tel accident nucléaire sur la population générale. Les résultats sont en faveur d'une augmentation importante du cancer médullaire de la thyroïde observée dès trois-quatre ans après l'accident, essentiellement chez ceux qui étaient enfants ou adolescents au moment de l'accident, et plus particulièrement chez ceux qui avaient moins de 5 ans [46,47]. Les études étiologiques montrent l'existence d'une association significative entre excès de cancer de la thyroïde et exposition pendant l'enfance à l'iode 131 issue de l'accident de Tchernobyl [48,49].

I.5. Antécédents pathologiques :

Dans notre série, le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde est déjà posé chez la plupart de nos malades et pour lequel ont subi une intervention chirurgicale, sans notion de goitre dans la famille.

Par ailleurs, dans la série de N.E.H.HARAJ, 36% des malades diagnostiqués dans le cadre de goitre héréditaire. (Forme familiale)

Ce qui nous amène à citer les autres facteurs de risque des cancers médullaires de la thyroïde, notamment :

- Notion d'exposition aux irradiations
- Antécédents de pathologie thyroïdienne bénigne
- Goitre endémique, apport iodé
- Facteurs hormonaux et reproduction

II. ETUDE CLINIQUE :

II.1. Motif de consultation :

72.8% de nos malades présentent une récurrence tumorale locorégionale ; 9.1% ont consulté en stade métastatique (masse osseuse humérale symptomatique) ; 9.1% ont présenté des adénopathies cervicales avec flash syndrome chez qui une biopsie faite objectivant un cancer médullaire de la thyroïde et 9.1% présentant une dysphagie aux solides avec des adénopathies cervicales.

Dans les séries étudiées, un nodule unique asymptomatique est le maître symptôme avec un pourcentage allant de 54,5% dans la série de N.E.HARAJ jusqu'à 61,9% dans la série de N.E.H.KHELIL.

Dans la littérature, Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée (en règle ≥ 100 pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cytoponction d'un nodule thyroïdien permet le diagnostic (immun marquage anti-CT positif) mais elle est mise en défaut dans plus de la moitié des cas [50, 51,52].

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

Actuellement, c'est le dosage de la CT pratiqué à titre systématique par la plupart des équipes [50, 51, 53, 52, 54,55] devant une pathologie uni- ou multinodulaire thyroïdienne qui est devenu le mode de révélation le plus fréquent du CMT.

Mode de révélation	Série de N.E.HARAJ	Série de N.E.H.KHELIL	NOTRE ETUDE
Nodule unique	54,5%	61,9%	-
GMHN	41%	38,1%	-
ADP cervicale	-	42,9%	18,2%
+Flush syndrome	-	23,8%	9,1%
Récidive locorégionale	Méta ganglionnaire : 4,5%	-	72,7%

Tableau XXIV : comparatif des circonstances de découverte dans les séries étudiées.

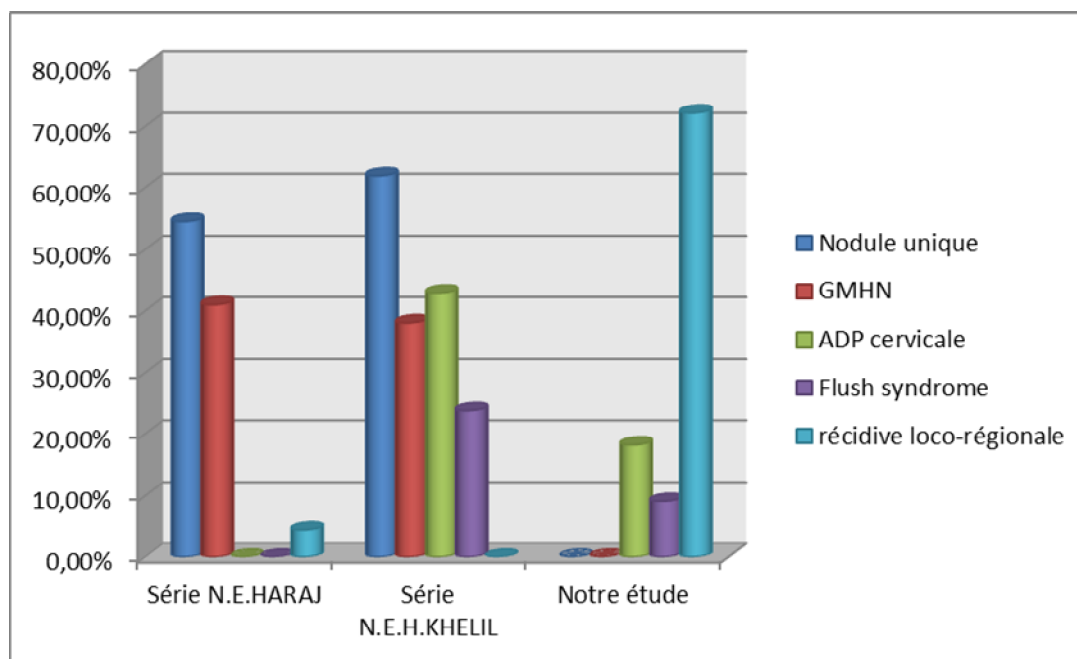


Fig 41: Comparaison des circonstances de découverte dans les séries étudiées

II.2. Durée d'évolution :

Dans notre étude, Seul 36.4% de nos patients ont consulté dans un délai inférieur à **12 mois** avec un délai moyen de 26.4 mois. Dans la littérature, le délai moyen de consultation varie entre 2 et 5 ans, ce qui pousse à instaurer un protocole de dépistage précoce surtout dans le contexte de carcinome médullaire de la thyroïde héréditaire.

II.3. Examen clinique

II.3.1. Signes fonctionnels :

Dans notre série, le cancer médullaire de la thyroïde s'accompagne dans 18,2% des cas de signes de compression témoignant une maladie évoluée ou parfois la durée d'évolution prolongée expliquant le pourcentage élevé des récurrences loco régionales. Aucun des malades n'ont rapporté les signes de dysthyroïdie clinique.

En fait, les signes de compression sont plus marquante dans le cancer médullaire de la thyroïde ce qui correspond à la littérature [56] tandis que, la forme clinique la plus classiquement observée est un nodule thyroïdien, dans la plupart du temps asymptomatique et découvert de manière fortuite lors d'un examen clinique de routine. [57]

II.3.2. Adénopathies :

La plupart des malades inclus dans notre étude ont présenté des adénopathies cervicales suspectes sur les données de l'examen clinique et échographique, dont 63,7% au niveau jugulocarotidien et 18,2% à distance.

Dans la série de N.E.HARAJ, 27% des patients présentés des adénopathies cervicales suspectes à l'échographie cervicale associée à un nodule hypoéchogène.

III. BILAN PARA-CLINIQUE :

III.1 Bilan biologique :

III.1.1 : Marqueur biologique tumoral du CMT : la calcitonine (CT) :

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

Les techniques de dosage immunométriques actuelles, basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (l'un spécifique de la région N-terminale et l'autre de la région C terminale), sont spécifiques de la CT mature monomère [58,59].

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins [60] et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT [51] (trousses Elsa-hCT et IRMA-CT : trousses de référence dans les différents travaux cités).

Pour le CMT, il existe une bonne corrélation entre le taux de CT et la masse tumorale [61] : la constatation d'une hyper-CT basale majeure (en règle > 100 pg/ml) associée à un nodule thyroïdien laisse peu de doute quant au diagnostic de CMT.

Une élévation plus modérée de la CT basale (< 50 pg/ml) peut être liée à un CMT microscopique mais également à une hyperplasie des cellules C (HCC) fonctionnelle pouvant entrer dans le cadre d'une thyroïdite par exemple (Tableau XXV) [62,63].

Ainsi, un nodule thyroïdien palpable associé à une élévation modérée de la CT (< 50 pg/ml) exclut la possibilité que le nodule soit un CMT : il s'agit dans ce cas soit d'une HCC, soit d'un micro carcinome médullaire au sein du corps thyroïde.

Pour des valeurs de CT supérieures à 10 pg/ml, 41 % des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne sont porteurs d'un CMT. La sensibilité du test est donc de 70 % et sa spécificité de 97,6 % [52]. Sur la base de nombreux travaux internationaux, il est actuellement recommandé de dépister le CMT par le dosage de la CT en routine devant une pathologie uni ou multi nodulaire thyroïdienne [50, 51, 53, 52,54].

Il existe par ailleurs d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (Tableau XXV) [64] : les tumeurs endocrines, les thyroïdites lymphocytaires ou des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes ou malignes autre que le CMT : elle est liée dans ce cas à l'existence d'une HCC diffuse ou focale [65, 62, 66,63]. Une hyper-CT peut également se rencontrer dans l'insuffisance rénale sévère, notamment, chez 25 % des patients dialysés [67,68]. Ces différentes étiologies d'hyper-CT peuvent ainsi être à l'origine de faux-positifs du dépistage : il n'y a donc pas d'urgence à opérer un nodule ou un goitre sur la base d'une hyper-CT si elle est modérée, car elle sera souvent liée à une HCC, voire au plus à un micro carcinome.

Une attitude attentiste avec surveillance de la cinétique des taux de CT est indiquée, une réduction, voire une normalisation des taux de CT étant parfois observée spontanément.

En pratique, toute valeur de CT basale supérieure à 10 pg/ml doit être recontrôler : pour des valeurs limites supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment, l'absence de jeûne, pouvant artéfactuellement majorer les valeurs de CT.

Il convient ensuite de s'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hyper-CT (inhibiteurs de la pompe à protons) et d'éliminer les causes évidentes comme l'insuffisance rénale et la thyroïdite chronique de Hashimoto. Une hyper-CT basale confirmée doit ensuite conduire à la réalisation d'un test de stimulation par la pentagastrine (Pg).

Causes fonctionnelles	<i>Hypergastrinémie</i>
	Médicamenteuse (IPP)
	Gastrite fundique atrophique, gastrinome
	<i>Insuffisance rénale</i>
	Patients dialysés : 25 %
Tumeurs endocrines	Non dialysés : 20 %
	<i>Hypercalcémie ?^a</i>
	Tabagisme
	Cancer pulmonaire à petites cellules
	Carcinoïde bronchique et digestif
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Tumeurs endocrines autres
	<i>Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse)</i>
	Cancer thyroïdien différencié (HCC focale)
Autres étiologies rares	Nodules, goitres colloïdes (HCC focale)
	<i>Pseudohypoparathyroidies de type 1A</i>
	Sepsis (élévation de la procalcitonine)
	Interférence d'anticorps hétérophiles

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

Tableau XXV : Étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml, trousse CisBioInternational) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Dans notre série, le dosage de la calcitonine n'est pas systématique, il est réalisé que chez les malades ayant antécédent de cancer médullaire de la thyroïde ou devant un flash syndrome clinique, demandé chez 08 malades :

- Elevée : dans 06 cas (de 401 ng/ml à 12574ng/ml).
- normale : dans 02 cas.

Dans les séries étudiées, le dosage de la calcitonine est réalisé chez seulement 11,5% des malades dans la série de N.E.HARAJ, par contre, dans la série de N.E.H.KHELIL, le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde est retenu en pré opératoire sur le dosage de la calcitonine sérique dans 9,5% des cas.

III.1.2 : Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT

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

Chez le sujet adulte sain, le pic de CT stimulé est inférieur à 30 pg/ml dans 96 % des cas (dans 80 % inférieur à 10 pg/ml) et chez 100 % des sujets de moins de 20 ans [69,60] (Tableau XXVI).

Un pic de CT stimulée compris entre 30–50 pg/ml est retrouvé chez 4 % des témoins normaux adultes avec une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme.

Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml [50, 51,53]. Cependant, d'authentiques CMT (micro carcinomes) 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) [70, 63, 71,52] témoignant d'une HCC réactionnelle (Tableau XXVI).

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère-la 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 % [70].

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

Tableau XXVI : Interprétation du test à la pentagastrine (Pg)

III.1.3: Autres marqueurs biologiques :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), glycoprotéine monocaténaire de la surface cellulaire, appartenant à la superfamille des immunoglobulines et dont les valeurs de référence sont habituellement $< 5\text{ng/ml}$ (avec des élévations non spécifiques rarement $>10\text{ng/ml}$), peut être élevé dans certains CMT de façon inconstante mais peut être témoin d'une dédifférenciation du CMT et donc un indicateur du mauvais pronostic. Dans les stades précoces de la maladie, l'ACE et la CT ont une distribution similaire et sont retrouvés dans presque toutes les cellules. Quand la maladie est disséminée, il existe une relation inverse entre les niveaux d'expression de la CT et de l'ACE, l'expression de l'ACE étant seule conservée dans certains groupes de cellules calcitonine-négatives (72). Dans l'hyperplasie pré tumorale des cellules C, l'ACE ne serait par contre pas exprimé (72). Le dosage de l'ACE est donc utile, non pas pour l'établissement du diagnostic du CMT mais bien pour sa surveillance, en particulier dans les formes évolutives (73).

III.2. Bilan radiologique :

III.2.1 : Scintigraphie thyroïdienne :

Dans notre série , la scintigraphie thyroïdienne est réalisée chez 03 cas (27.3%) , objectivant des nodules lobaires hypofixants dans 2 cas et hyperfixants chez un seul malades avec le présence ou pas de résidu du parenchyme thyroïdien chez les malades anciennement opérés.

Le cancer de la thyroïde se présente à la scintigraphie comme :

- un nodule hypofixant : ***nodule froid dans 99 % des cas***. La mise en évidence du caractère froid du nodule ne laisse en rien présumer de sa malignité, en effet seulement 10 à 20 % des nodules froids sont des cancers thyroïdiens ;

- Il peut être invisible, il peut s'agir alors de nodule froid de petite taille masqué par une lame de parenchyme ou d'un nodule isthmique où il n'existe que très peu de parenchyme.

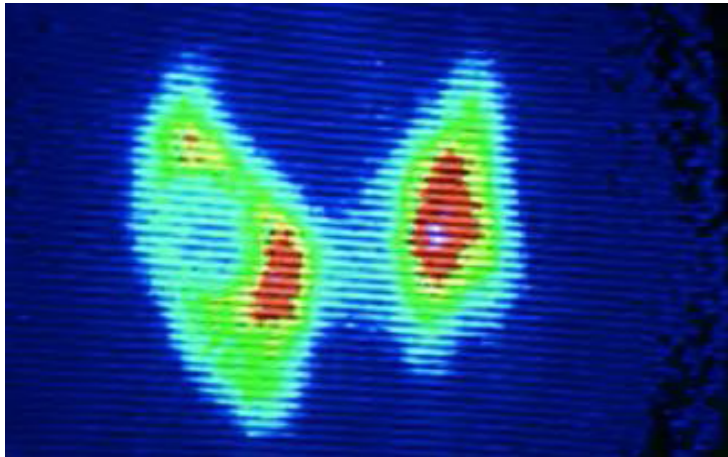


Fig 42 : Scintigraphie montrant (à gauche) un nodule froid. [74]

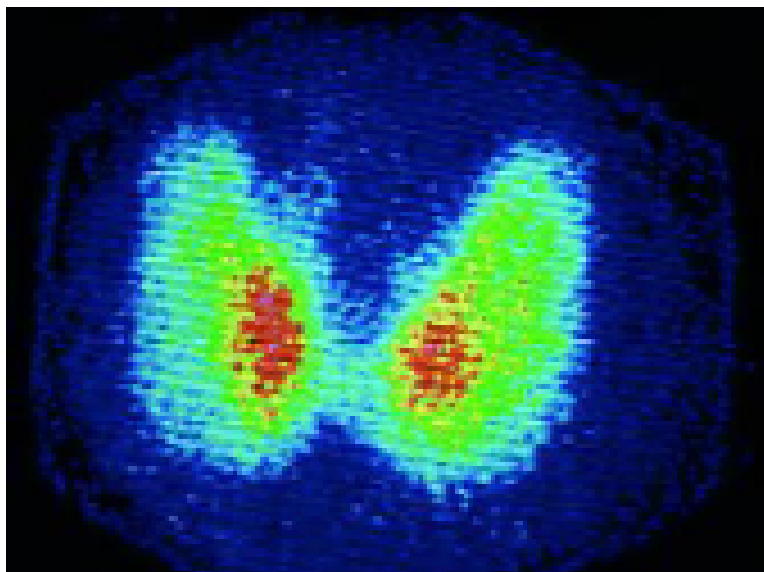


Fig 43 : Scintigraphie thyroïdienne normale.

III.2.2 : Echographie thyroïdienne :

La situation superficielle et la faible taille de la glande thyroïde en font un organe idéal pour une exploration par les ultrasons, pour cela, l'échographie cervicale doit être réalisée devant tout nodule palpable pour :

- Caractériser la morphologie de la thyroïde ;
- Préciser la nature solide ou liquidienne du nodule ;
- Préciser le caractère isolé ou non du nodule ;
- Décrire la taille (les 3 diamètres), le siège et les caractéristiques du nodule ou des nodules, ce qui peut permettre de choisir la (les) lésion (s) à ponctionner ;
- Analyser schématiquement toutes les aires ganglionnaires concernées.

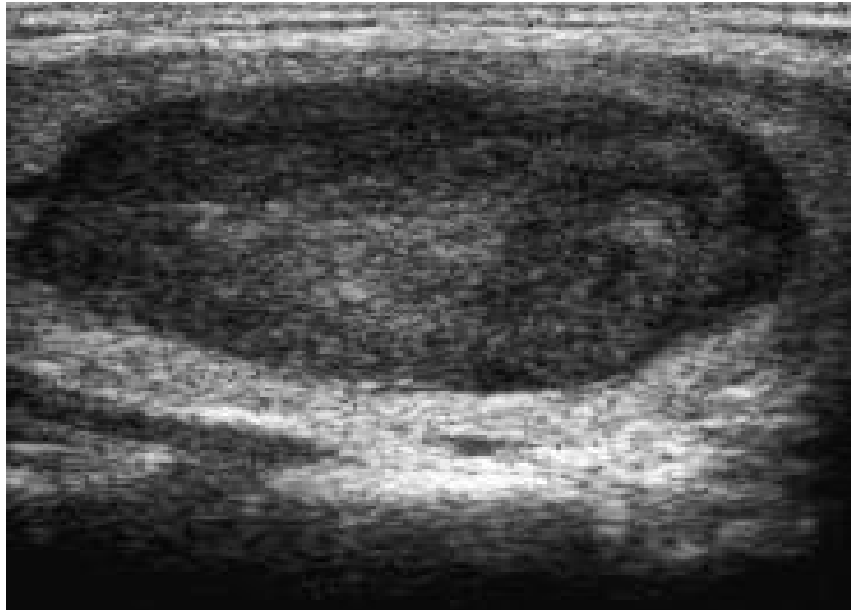


Fig 44 : Nodule solide hypoéchogène.



Fig 45 : Coupe échographique transversale d'un lobe thyroïdien droit normal.

Auparavant, l'échographie ne préjuge cependant ce rien de la nature maligne ou bénigne d'un nodule thyroïdien malgré que certains signes sont en faveur de la malignité (nodule solide, hypoéchogène, hétérogène, micro calcifications, hyper vascularisation centrale..) mais actuellement, la **classification TIRADS**, permettant le regroupement des signes suspects en classe à haut risque augmente considérablement la valeur diagnostique.

Elle repose sur 5 signes cardinaux : [75]



Elle permet une prise en charge coût-efficacité des nodules thyroïdiens. Elle diminue les biopsies inutiles et établit une codification standardisée entre les radiologues et cliniciens. [75]

SIGNIFICATION DU SCORE TI-RADS STRATIFICATION DU RISQUE DE MALIGNITE

SCORE TI-RADS	SIGNIFICATION	RISQUE DE MALIGNITE (%)
1	EXAMEN NORMAL	
2	BENIN	= 0
3	TRES PROBABLEMENT BENIN	0.25
4A	FAIBLE SUSPICION DE MALIGNITE	6
4B	FORTE SUSPICION DE MALIGNITE	69
5	PRATIQUEMENT CERTAINEMENT MALIN	≈ 100

Fig 46 : Classification TI-RADS.

*Dans notre étude, l'échographie cervicale est effectuée chez 08 cas ; soit 72.7%, ayant montré un nodule unique dans 9,1% des cas, goitre multinodulaire dans 9,1% des cas, association nodule-ADP cervicale dans 36,4% des cas. Contrairement aux séries étudiées, l'échographie cervicale objective des nodules hypoéchogènes avec présence d'adénopathie dans 27% des cas dans la série de N.E.HARAJ.

III.2.3.CYTOPONCTION ET BIPOSIE :

L'échographie donne des éléments de suspicion de malignité, mais la ponction à l'aiguille fine avec analyse cytologique reste aujourd'hui l'examen clé du diagnostic préopératoire, pourtant, le diagnostic de certitude reste histologique.

Une proportion non négligeable de cancers est maintenant découverte de façon fortuite sur pièce de thyroïdectomie effectuée pour pathologie bénigne.

Dans notre série, 04 cas ont bénéficié d'une **ponction biopsie** à visée diagnostic :

- Une biopsie d'adénopathies locorégionales objectivant un cancer médullaire de la thyroïde
- Un cas d'une biopsie d'une métastase osseuse révélatrice
- Et une biopsie avec complément d'immunohistochimie d'un nodule thyroïdien suspect.
- Une biopsie ganglionnaire non concluante.

Cette méthode de choix de la prise en charge des nodules thyroïdiens pour le diagnostic et le dépistage des cancers de la thyroïde du fait de la rareté de discordance des résultats après contrôle histologique est malheureusement n'est pas pratiqué systématiquement dans le bilan des nodules thyroïdiens dans nos milieux hospitaliers.

Dans la série N.E.H.KHELIL, une cytoponction à l'aiguille fine était positive chez 19% des cas et une biopsie exérèse faite chez 9% des patients.

Les indications de la cytoponction sont établies en fonction de la taille des nodules, de leurs caractéristiques échographiques et du contexte à risque de malignité. [76] et les résultats cytologiques sont donnés selon la classification de Bethesda : (cf annexes).

Pour les nodules de taille > 2 cm, la cytoponction se justifie même en l'absence de risque lié au contexte ou aux caractéristiques échographiques du nodule.

Pour les nodules $\geq 0,7$ cm et ≤ 2 cm, la réalisation des ponctions cytologiques se fait en présence de contexte à risque ou du nodule à risque.

IV- DIAGNOSTIC D'UNE FORME FAMILIALE DE CMT :

Le cancer médullaire de la thyroïde se présente sous deux formes : la forme sporadique et la forme familiale. La forme sporadique représente 75% des cas de CMT et a un pic d'incidence entre la quatrième et sixième décennie. Dans cette forme, la tumeur est habituellement unique et ne s'accompagne pas d'hyperplasie des cellules C (HCC).

Plus d'un tiers des CMT sont des formes familiales s'intégrant alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète dont la prévalence est estimée à 1/5000.

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

- la NEM2A (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyperpigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce ;
- la NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente ;
- le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

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

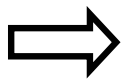
La prévalence d'un CMT familial de novo (sans contexte familial connu) est estimée entre 5–16 % [77]. Dans la mesure où tout CMT est potentiellement un nouveau cas index de NEM2, l'analyse moléculaire du gène RET est proposée à titre systématique devant tout CMT [77, 78,79]. Faire le diagnostic d'une forme familiale est capital : de l'identification du cas index va découler le dépistage des apparentés à risque porteurs de la mutation et leur prise en charge chirurgicale précoce, voire prophylactique.

- ***Dans notre étude***, aucun de nos patients n'ont bénéficié d'une recherche de NEM2 ou de mutations génétiques. Par contre, dans la série de N.E.H.KHELIL, La recherche de NEM2est négative chez tous les malades.
- ***Dans la série de N.E.HARAJ***, la forme héréditaire est présente chez 36% des malades et la forme sporadique est retrouvée chez 64% des patients inclus.

V-BILAN D'EXTENSION :

Dans notre série étudiée, seule la radiographie du thorax est pratiquée chez tous les malades, les autres examens ont été demandés selon les signes d'appel (échographie abdominale chez 5 patients, TDM thoracoabdominopelvienne chez 2 patients et une scintigraphie osseuse chez un seul patient devant des douleurs osseuses du membre supérieure), ce qui témoigne que le bilan d'extension est très insuffisant dans notre série. La radiographie pulmonaire seule ne peut pas éliminer des métastases pulmonaires, ce qui pourrait expliquer les taux bas de survivant malgré que ce soit un cancer caractérisé par une évolution très lente.

Au total, le bilan d'extension objective 2 localisations secondaires à distance ; une hépatique au niveau du segment IV et une autre au niveau osseuse (tête humérale) qui est révélatrice de la maladie.



Approche diagnostique :

Le cancer de la thyroïde est habituellement révélé par la présence d'un ou plusieurs ***nodules thyroïdiens***. L'approche diagnostique doit permettre de faire le diagnostic différentiel entre les nodules bénins et les nodules malins.

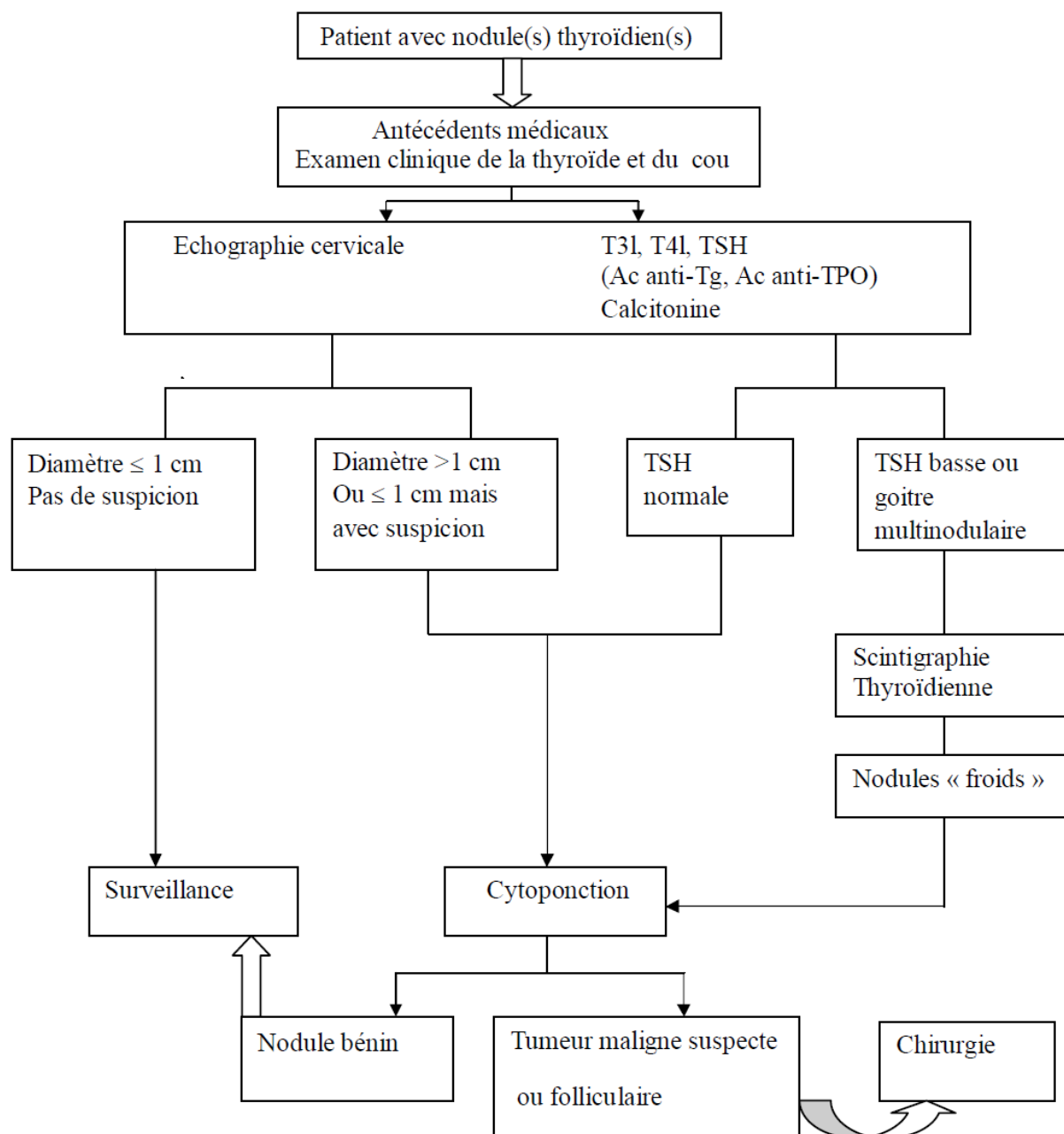


Fig 47: Arbre décisionnel pour l'évaluation diagnostique des nodule(s) thyroïdien(s).

Dans la littérature, Un bilan d'extension se justifie si la CT basale est élevée : en pratique supérieure à 100pg/ml, dans la mesure où les explorations morphologiques restent en règle négatives en deçà de ces valeurs. Ce bilan comprend des explorations par imagerie conventionnelle : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastinopulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM, IRM), osseuse (scintigraphie). La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infracliniques retrouvées dans 21 % des cas au moment de la thyroïdectomie bien que celles-ci n'apparaissent pas modifier l'attitude chirurgicale locale vis-à-vis du CMT [80].

➤ **Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique :**

Les métastases sont souvent de localisation multiple, avec atteinte hépatique préférentielle suivie par les poumons et l'os. Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE, et sur le plan clinique le plus souvent associées à des flushes et à la diarrhée motrice. Elles représentent la cause majeure de mortalité liée au CMT avec un abaissement de la survie à moins de 20 % à dix ans après leur diagnostic [8].

Le bilan d'extension à réaliser devant un CMT non guéri par une chirurgie initiale adéquate et complète a pour objectif de localiser le(s) site(s) résiduels de sécrétion de CT. Ces explorations font appel aux techniques d'imageries conventionnelles habituelles, auxquels s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [82,80]. Les techniques scintigraphiques comme la TEP fluoro-DOPA semblent prometteuses pour l'avenir, le TEP 18FDG n'ayant pas démontré de supériorité par rapport aux explorations morphologiques conventionnelles, notamment la TDM [83].

VI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Buts : le traitement de cancer thyroïdien a pour but de :

- Détruire le maximum de tissu thyroïdien néoplasique ;
- Stériliser les reliquats tumoraux ;
- Assurer une longue survie.

VI.1.Traitement chirurgical :

VI.1.1. Chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire:

La prise en charge des cancers thyroïdiens a longtemps été, partout dans le monde par sa diversité, source de débats opposant « minimaliste » et « maximalistes », de ce fait, il y' a un besoin de stratégies uniformisées pour le diagnostic et le traitement de ces cancers, et les principales décisions doivent être prises dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire « RCP ». [57]

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

➤ Dans notre série:

45,5 % des malades sont opérés, ayant bénéficiés d'une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire, ou totalisation de la glande pour les malades déjà opérés. Tous les malades sont opérés en un seul temps. 45,5% des malades ont bénéficié d'un curage ganglionnaire seul, notamment chez qui ont déjà subi une chirurgie antérieure et qui présentent des récidives locorégionales.

➤ Dans la littérature :

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière

lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic [84,85]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

La voie d'abord est une cervicotomie basse horizontale, légèrement arciforme. La loge thyroïdienne est abordée par la ligne médiane. La thyroïdectomie totale comprend une ligature du pédicule supérieur au ras de la thyroïde, préservant la branche externe du nerf laryngé supérieur et la parathyroïde supérieure et sa vascularisation. On se porte ensuite à la face externe du lobe et à son pôle inférieur où est repéré le nerf récurrent qui a un trajet constant à gauche, dans l'angle trachéo-œsophagien ; à droite, son trajet est plus externe et dans 1% des cas environ, il a un trajet non récurrent, venant directement du nerf vague, sans faire sa boucle sous les vaisseaux sous-claviers. Le nerf récurrent doit être impérativement reconnu et suivi sur tout son trajet cervical. Sa manipulation doit être douce et doit éviter tout risque de dévascularisation. Il ne doit être sectionné que dans un seul cas, lorsqu'il est envahi par le cancer lui-même avec dysphonie et paralysie de la corde vocale homolatérale en préopératoire.

➤ **Ré interventions:**

Dans le cas où une thyroïdectomie partielle aurait été pratiquée avec découverte à l'examen histologique définitif d'un carcinome médullaire de la thyroïde, il faut discuter une éventuelle réintervention pour totaliser chirurgicalement cette thyroïdectomie aux mieux dans la semaine qui suit la première chirurgie car, au-delà, la fibrose postopératoire est responsable d'adhérences dont la dissection difficile risque d'augmenter la morbidité. Si le résultat histologique n'est pas obtenu dans ces délais, mieux vaut attendre 2 à 3 mois pour réintervenir car il n'y a pas d'urgence.

➤ **Nouveautés dans la prise en charge chirurgicale du cancer thyroïdien:**

Les progrès technologiques apportés au robot de dernière génération (da Vinci S) ont permis leur application dans la chirurgie thyroïdienne.

Les incisions cutanées sont déjetées dans les régions axillaire et péri-aréolaire pour aborder la région cervicale au moyen de décollement pré-musculaire pectoral.

Les plus grosses séries présentent des résultats en termes de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie similaire aux abords classiques (0 à 3,6 % de paralysie récurrentielle définitive et 0,4 à 9 % d'hyperparathyroïdie définitive) [86].

Des avancées très nettes ont été réalisées par l'apport des voies mini-invasives pour l'exérèse des localisations ganglionnaires cervico-médiastinales profondes. La « total extended mediastinal lymphadenectomy » (TEMLA) est un abord médiastinal transcervical permettant l'exploration et le curage ganglionnaire médiastinal, évitant dans certains cas, l'abord standard par sternotomie plus ou moins partielle. La vidéo-axillarscopie (VAXY) constitue un prolongement permettant par voie axillaire l'abord de la jonction sous et rétro costo-claviculaire sans délabrement pariétal. Ces avancées technologiques permettent d'entreprendre des résections de localisations ganglionnaires médiastinales qui jusqu'à ces dernières années étaient parfois surveillées, eu égard à la morbidité des voies d'abord chirurgicales classiques par thoracotomie ou sternotomie qui pouvaient être proposées. Ces nouvelles approches chirurgicales mini-invasives ont pu être mises au point en partie grâce au perfectionnement de mini caméras à haute définition, à la miniaturisation de l'instrumentation et des nouvelles technologies de suture par fusion tissulaire ou par cisaillement électromécanique. [87]

VI.1.2 Chirurgie ganglionnaire :

Le drainage lymphatique de la thyroïde se fait de manière centrifuge en premier lieu par les relais ganglionnaires centraux (loge VI de la classification internationale) avant l'atteinte ganglionnaire latérale (loge III et IV) [92,93].

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [85,88]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [89, 84,85] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infracentimétriques [89, 84,85] et/ou unilatéraux.

Si le rationnel du curage ganglionnaire du compartiment central récurrentiel est admis, aucun consensus n'est retrouvé sur la nécessité et l'extension du curage ganglionnaire latérocervical, mais la fréquence de l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales, voire bilatérales, notamment, pour les CMT bilatéraux est cependant en faveur du curage latérocervical associé.

Le curage ganglionnaire extensif (central et latérocervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales [89, 85,88].

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la surmorbidity induite par une réintervention cervicale [90, 85,91]. En revanche, la réintervention pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un CMT microscopique doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique.

VI.1.3. Examen histologique extemporané :

C'est un examen macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé lors de l'intervention chirurgicale. Cet examen n'est justifié que s'il est susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical [92]. Le compte-rendu doit préciser la malignité (et si possible le type histologique) ou la bénignité de la lésion [93].

Malheureusement, cet examen permettant l'adaptation du geste chirurgical n'est pas une pratique courante dans nos milieux hospitaliers.

VI.1.4. Accidents per-opératoires :

Les accidents per opératoires sont exceptionnels et habituellement facilement reconnus (plaie de la trachée ou de l'œsophage), nécessite une dissection minutieuse. La section délibérée d'un ou deux récurrents est justifiée pour des raisons carcinologiques.

VI.1.5. Anatomie-pathologique :

Le compte-rendu anatomo-pathologique contient *des éléments macroscopiques* (la taille, le poids, la situation dans le lobe, la consistance, la teinte, les éventuels remaniements, l'aspect de la capsule, les calcifications éventuelles, la présence d'extension à distance intra ou extra thyroïdienne, l'aspect du tissu thyroïdien à distance et le nombre de ganglions lymphatiques envahis) et *des éléments microscopiques* (le type histologique, l'existence ou non d'un contingent peu différencié, la présence ou non d'une capsule intacte ou franchie, des embolies).

Dans notre série, examen anatomo-pathologique est en faveur, dans la plupart des cas, d'un carcinome médullaire de la thyroïde ou de récidence ganglionnaire ou parenchymateuse chez les malades déjà diagnostiqués.

Une association avec un carcinome différencié de la thyroïde, type vésiculaire, est observée chez 3 patients.

Une classification pTNM adéquate des patients n'a pas été possible en raison de certains rapports anatomopathologiques incomplets et en raison de la non réalisation du curage ganglionnaire chez tous les patients.

V.1.6.Suites immédiates :

Dans notre série, les suites post opératoires immédiats sont simples, sans aucun incident décelé, déclarant sortant à J+2.

Un bilan phosphocalcique a été pratiqué chez tous les malades suivis, revenu normal éliminant ainsi toute hypothyroïdie secondaire au geste chirurgical.

Dans la littérature deux complications dominent les suites opératoires des thyroïdectomies pour cancer : les paralysies récurrentielles et les hypoparathyroïdies [94]

➤ *Paralysies récurrentielles :*

Si l'on supprime les paralysies secondaires au sacrifice d'un récurrent s'est envahi par la tumeur, les paralysies récurrentielles surviennent dans moins de 3 % des cas, seule la moitié d'entre elles étant définitives.

Une atteinte du nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur est responsable d'une dysphonie d'intensité variable, avec typiquement une voix bitonale, une dyspnée laryngée à l'effort et parfois des fausses routes à l'ingestion des aliments, en particulier liquides.

➤ *Hypoparathyroïdies :*

Les hypoparathyroïdies ne peuvent survenir que si l'exérèse thyroïdienne est bilatérale. Si les hypocalcémies sont relativement fréquentes, leur caractère définitif, qui se juge 3 mois après l'intervention par la nécessité de prendre plus de 1 g/j de Calcium per os et/ou des dérivés hydroxylés de la vitamine D, est beaucoup plus rare, de l'ordre de 3 à 7 %.

Enfin, toute parathyroïde réséquée en même temps que la thyroïde ou dévascularisée au cours de la dissection doit être fragmenté et réimplantée dans les muscles de l'avant-bras.

VI.2. Radiothérapie externe :

VI.2.1.Modalités :

La radiothérapie externe peut être utilisée lorsque le traitement chirurgical n'a pas permis de retirer la totalité des cellules thyroïdiennes cancéreuses et/ou retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

Dans notre étude, le complément thérapeutique par la radiothérapie externe est indiqué après un traitement chirurgical chez 4 patients seulement, soit 36,4% des cas.

- La dose délivrée variait entre 46 et 70 Gy à raison de 2 ou 3 Gy/séance et la plupart des patients irradiés ont suivi le protocole : 30Gy en 15 séances, 2 Gy/ séance.

En général, après avoir discuté les modalités de la radiothérapie en RCP, la technique recommandée est de pratiquer 50 Gray en 25 séances de 2Gy étalés sur 5 semaines avec un surdosage de 5 à 10 Gy sur les masses palpables, sans dépasser

50 Gy sur l'ensemble du cou et pas plus de 60 Gy sur un reliquat tumoral localisé. [56].

La morbidité de la radiothérapie a été longtemps un facteur limitant, mais la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) offre des avantages dosimétriques qui se traduisent par une probabilité de toxicité tardive de moins de 5 %. [95].

VI.2.2.Complications de la radiothérapie externe :

Dans notre série, un seul effet indésirable ; une gêne respiratoire a été noté.

➤ ***Autres complications de la radiothérapie « dans la littérature » [96]:***

- Mucite
- Hyposalivation et xérostomie
- Sécrétions muqueuses/hypersialorrhée
- Dysgueusie et troubles de l'odorat

- Infections buccales : candidose oro-pharyngée
- Radiodermite
- Œdème
- Syndrome algique
- Atteinte des phanères
- Dysphagie
- Complications dentaires : déminéralisation dentaire et caries radiques
- Hypoacousie :
- Asthénie ou « fatigue »
- Séquelles nerveuses.

VI.3. Hormonothérapie :

TOUS les patients ont été mis sous Lévothyroxine L4 à la dose variable de 100-150µg/j (1,5 à 2 µg/kg/j) en postopératoire, ce traitement hormonal freinateur ayant comme objectif :

- Assurer la substitution hormonale après thyroïdectomie ;
- Supprimer toute stimulation éventuelle de cellules tumorales résiduelles en abaissant le taux de TSH (action frénatrice).

La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH associée à la T4 libre, après au moins 5 semaines de prise à posologie constante et quotidienne, tout en évitant des fortes doses, car une hormonothérapie très frénatrice est un **facteur de risque** de perte de masse osseuse et de troubles du rythme cardiaque (patients âgés).
[76]

Lorsque le patient est en ***rémission complète*** (patient dont la concentration en thyroglobuline sérique reste indétectable après stimulation par rh-TSH et dont l'échographie cervicale ne montre pas d'anomalie à 6-12 mois de suivi), il n'y a plus lieu de maintenir des concentrations sériques faibles en TSH car le risque de rechute est inférieur à 1 %. La dose quotidienne de L-thyroxine administrée peut alors être diminuée pour obtenir une concentration sérique de TSH entre 0,1 et 0,5 mUI/L [97].

VI.4. Chimiothérapie :

Dans notre série, la chimiothérapie est essentiellement palliative, restreintes chez 2 malades avec des récidives loco régionales jugées non résecables et à distance, reposant sur le protocole : Adriamycine en monothérapie en première ligne puis 5FU comme 2^{ème} ligne devant la non amélioration clinique.

Dans la littérature, 4 schémas de traitements combinés sont proposés avec un niveau de réponse thérapeutique similaire: [98]

- ***Doxorubicine*** en monothérapie à la dose de 10mg/m² en perfusion intraveineuse hebdomadaire + radiothérapie hyperfractionnée (1,6 Gy en deux fractions, 3 jours par semaine, total de 57 Gy) +/- chirurgie.
- ***Doxorubicine*** en monothérapie à la dose fixe de 20mg en perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant trois semaines avec radiothérapie hyperfractionnée concomitante (1 à 1,6 Gy en deux fractions quotidiennes, 5 jours par semaine, total de 46 Gy) +/- chirurgie, puis éventuelle reprise de la mono-chimiothérapie par Doxorubicine.
- Poly chimiothérapie concomitante à la radiothérapie pendant 10 jours associant

- **Bléomycine** : 5 mg par jour en intramusculaire, **cyclophosphamide** 200 mg par jour en perfusion intraveineuse, **5 fluoro-uracile** 500 mg uniquement au 2e jour puis radiothérapie hyperfractionnée (total 30 à 40 Gy sur 3 à 4 semaines, en deux fractions quotidiennes) +/- chirurgie.
- Poly chimiothérapie par **Doxorubicine** 60 mg/m² à j1 et **cisplatine** 120 mg/m² à j1 toutes les quatre semaines + radiothérapie hyperfractionnée s'intercalant entre le deuxième et le troisième cycle de chimiothérapie (1,25 Gy en deux fractions quotidiennes, 5 jours par semaine, total de 40 Gy avec surimpression du lit tumoral jusqu'à 50 à 55 Gy) +/- chirurgie.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons Doxorubicine, 5-Fluorouracil, Streptozotocine, Dacarbazine, Vincristine et Cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [1, 99, 100,101].

VI.5. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle :

En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate).

Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes. Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40–70 % [102].

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

VI.6. Autres traitements

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces [103,104]. Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

La radio-immunothérapie anti-ACE, sur de petites séries, permet une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie [105], la toxicité hématologique étant le facteur limitant.

La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques classiques en oncologie, non spécifiques : chimioembolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation [106]), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

VI.7. Nouvelles perspectives thérapeutiques : la thérapie ciblée par la génétique :

Les inhibitrices tyrosines kinases représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les CMT métastatiques, et les essais thérapeutiques sont en cours. L'anilinoquinazoline (ZD 6474) possède une activité inhibitrice propre sur le VEGF, la phosphorylation de RET et inhibe la croissance tumorale chez la souris greffée avec des lignées cellulaires transformées RET/PTC [5,51]. Les pyrazolopyrimidine PP1 et PP2 inhibent la phosphorylation de RET, et son potentiel transformant in vitro sur des lignées de fibroblastes et de cancer thyroïdien [6,7]. Les indolocarbazoles (CEP-701 et CEP751, CEP-2563) [11,48], le 2-indolinone (RPI-1) [10] inhibent in vitro la phosphorylation de RET, réduisent la prolifération des cellules TT en culture et entraînent une réduction de la masse tumorale chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales : ces composés ont en plus l'avantage d'être moins toxiques et administrables par voie orale.

VII- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Le traitement du cancer médullaire thyroïdien repose sur une **thyroïdectomie totale** et un **curage ganglionnaire** dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes mais dont le principe est admis compte-tenu de la particularité lymphophile du cancer médullaire thyroïdien (55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic) [95].

Le cancer médullaire, à l'inverse du cancer différencié, ne fixe pas l'iode, il n'y a donc **pas d'indication d'irradiation**. L'indication d'une radiothérapie externe est très controversée et mal définie.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a recommandé une radiothérapie externe adjuvante chez les patients avec un important envahissement extra thyroïdien en résection R1, et après résection d'adénopathies centrales ou latéro-cervicales avec extension extra-ganglionnaire massive, alors que l'American Thyroid Association a recommandé en 2009 une irradiation externe postopératoire seulement en cas de résection R2 [95].

Les quelques essais de **chimiothérapie cytotoxique** pour CMT métastatique publiés n'ont pas inclus suffisamment de patients pour en démontrer l'intérêt thérapeutique et n'ont pas toujours utilisé des critères objectifs solides. Dans ces essais, le traitement par Doxorubicine (Adriamycine) entraîne des taux de réponse tumorale inférieurs à 20 % avec des réponses partielles et transitoires sur quelques mois. L'association de Doxorubicine et cisplatine a donné des taux de réponse similaires à ceux obtenus avec la Doxorubicine seule, mais des effets indésirables toxiques plus importants. [56]

La radio-immunothérapie (pRAIT) par injection de complexe antigène dirigé contre l'ACE di-éthyl-énetriamine penta-acétique-indium, suivie 4 jours plus tard d'une injection d'iode 131 (haptène bivalent), a apporté des premiers résultats intéressants dans une étude faite sur 139 patients, mais le traitement a provoqué une toxicité hématologique sévère et hépatique légère chez quelques patients. [56]

Antithyroïdien kinase: Le Proto-oncogène RET semble être une cible prometteuse pour la thérapie moléculaire par anti-tyrosine kinase pour de nombreux patients ayant des CMT familiaux et probablement pour quelques cas sporadiques. Outre leur effet inhibiteur sur l'activité kinase de RET, ce sont des inhibiteurs et multi kinases ayant la capacité d'inhiber plusieurs acteurs de la tumoro-genèse, notamment les *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) participant à la vascularisation tumorale. Parmi ces inhibiteurs : le Vandetanib (ZD6474), le Sorafenib (BAY 43-9006), le Sunitinib (SU 011248), le Motesanib (AMG 706), L'imatinib. Les effets toxiques étaient tolérables et se composent principalement de fatigue, hypertension, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, mucites, éruption cutanée, acné, et de quelques accidents hémorragiques. [56]

VIII. PRONOSTIC DU CMT

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique [105, 106,81] : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire [107,88]. L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques [108]. Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisins de 80 % et 70 % pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98 % et 95 % pour les patients biologiquement guéris en postopératoire [109,110,85].

Faire le diagnostic du CMT en préopératoire par le dosage de CT systématique, permet de dépister le CMT à un stade précoce infracentimétrique dans 60–70 % des cas [70, 71, 52,112], dans 68 % au stade I et II [12] et sans envahissement ganglionnaire dans 75 % des cas [30], donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquate. Même si à ce jour, la répercussion sur le pronostic de ce dosage systématique ne peut être établie avec un recul supérieur à dix ans, la normalisation de la CT en postopératoire est obtenue dans plus de 70 % des cas et la rémission complète dans 100 % des cas opérés au stade I, avec un recul allant jusqu'à huit ans [50,110].

IX. SURVEILLANCE ET SUITES LOINTAINES :

Dans notre étude, la surveillance des cas à long terme s'est basée essentiellement sur les données de l'examen clinique du cou, l'échographie cervicale et sur un bilan thyroïdien.

18,1% des malades ont présenté une récurrence loco régionale et/ou à distance sur un recul de 15 mois, 54,6% des patients vivants sans récurrence sur un recul de 12 mois et 27,3% des malades sont perdus de vue.

➤ Objectifs de la surveillance des cancers thyroïdiens après traitement initial (76]

- Détecter les récurrences locales ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement :
 - suivre le traitement hormonal par le dosage de la TSH ;
 - suivre les conséquences des concentrations supra-physiologiques de lévothyroxine ;
 - adapter le traitement d'une éventuelle hypocalcémie ;
 - surveiller les éventuelles complications neurologiques postopératoires ; (paralysie d'une ou des cordes vocales, déficit spinal ou sympathique ou phrénique ou des nerfs crâniens).
- Organiser les soins de support, si nécessaire.
- Veiller à la poursuite de l'insertion socioprofessionnelle.
- Veiller à la qualité de vie.

➤ **Suivi des cancers médullaires :**

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 [113,91].

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

Dans les formes familiales apparemment isolées, la recherche d'un phéochromocytome et une d'hyperparathyroïdie doit être répétée par des dosages annuels de métanéphrines et de calcémie et, même si la mutation trouvée n'est pas celle habituellement rencontrée dans les

NEM : ces affections peuvent se manifester des années après la thyroïdectomie et un CMT-F peut se trouver classé ultérieurement parmi les NEM.

En cas de persistance ou de récurrence de la maladie (un taux de CT basal ou stimulé anormal), il est alors nécessaire de palper attentivement le cou et le foie. Un dosage de Tg peut être justifié pour les formes mixtes (cancer papillaire/ vésiculaire associé à un cancer médullaire).

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

Si la chirurgie de première intention a été correcte, la recherche des localisations du cancer dépend du taux basal de CT, s'il est peu élevé $< 50\text{mpg/ml}$, les lésions sont habituellement dans la région cervicale. Il faut alors se contenter d'une surveillance biannuelle de la CT. Si la CT est franchement augmentée, ainsi que l'ACE, le bilan d'extension doit être entrepris. Dans ces cas, les traitements non chirurgicaux (radiothérapie externe palliative, chimiothérapie) doivent être discutés au cas par cas dans le cadre de réunion de concertation multidisciplinaire.

Les éléments prédisant un bon pronostic sont l'âge jeune, le sexe féminin, le stade de classification TNM, des taux bas d'ACE en préopératoire et le fait que le CMT a été dépisté avant l'intervention par un dosage de CT, et un CT faible $< 50\text{pg/ml}$.

Après l'intervention, la normalisation de la CT basale et simulée prédit un pronostic excellent (97,7 % de survie à 10 ans). Chez les sujets non guéris biologiquement, la survie était encore de 80,2 % à 5 ans et de 70,3 % à 10 ans. [56].

Actuellement, la survie à dix ans des cancers médullaires est de 75 % [114].

X.PREVENTION DU CMT SOUS TOUS SES ASPECTS :

X.1.Prévention secondaire :

La prévention secondaire a pour but, une fois que la maladie s'est exprimée, d'essayer d'enrayer sa progression et d'éviter sa récurrence. Nous avons vu plus haut que le patient avait d'autant plus de chance de guérir de cette affection que son diagnostic était porté plus précocement. L'existence de marqueurs tumoraux comme la CT mature permet aujourd'hui un diagnostic de l'affection au stade préclinique. C'est ainsi que l'exploration de tout nodule solide de la thyroïde doit obligatoirement inclure le dosage systématique de la CT basale [115,116].

Un taux de CT basale supérieure à 35 pg/ml correspond quasi toujours à un CMT dont le diagnostic pré opératoire rend possible une chirurgie d'emblée adéquate [115]. Lorsque le taux de la CT basale n'est que modérément augmenté (entre 1 à 35pg/ml), un taux de CT stimulée supérieur ou égal à 100pg/ml, après test Pg est en faveur d'une pathologie de cellules C, HCC ou micro cancer, éventuellement de découverte fortuite. Le traitement chirurgical consistera TOUJOURS en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire de principe du compartiment central du cou, consistant en une cellulo-lymphadénectomie complète entre les deux axes jugulo-carotidiens, de l'os hyoïde au tronc veineux brachio-céphalique gauche, emportant les coulées thymiques et les ganglions médiastinaux antéro-supérieurs accessibles par la cervicotomie. Une première cervicotomie adéquate est la seule chance de guérison du patient. Toute reprise chirurgicale ultérieure imposée par un diagnostic de CMT méconnu en préopératoire, ne pourra plus être qu'incomplète en raison remaniement cicatriciels de la première intervention rendant la dissection très malaisée avec un risque majeur de traumatisme parathyroïdien et récurrentiel définitif. Dans les CMT supra-centimétriques, un curage uni-ou bilatéral jugulocarotidien et spinal devra compléter encore le geste opératoire [117]. Le suivi des patients sera assuré par mesure de L'ACE et de la CT qui, si elle reste ou redevient détectable, signe

l'existence de sites tumoraux résiduels ou métastatiques. Si la chirurgie initiale a été adéquate, des taux de CT résiduels ou récurrents inférieurs à 100 pg/ml rendent souvent vaines toutes explorations complémentaires à visée localisatrice, en raison de leurs limites de sensibilité. Au-delà 100 pg/ml, tout devra être mis en œuvre pour localiser le tissu tumoral récidivant ou résiduel, en privilégiant en première intention le cathétérisme avec dosages veineux étagés.

Tout nouveau cas de CMT impose une enquête génétique du cas index, puis des membres de la famille, enquête qui repose sur la recherche directe de mutation du proto-oncogène RET [118]. Tous les sujets indemnes de la mutation sont sains pour les autres, tout taux de CT supérieur à la normale doit imposer une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire central au minimum quel que soit l'âge du sujet pour les porteurs de la mutation, mais présentant au moment de l'enquête, des taux de CT normaux, un test Pg doit être impérativement réalisé [119]. Ainsi, chez l'enfant et l'adulte de moins de 20 ans, toute augmentation de la CT après stimulation par la pentagastrine au-delà de la limite supérieure de la normale (10pg/ml) implique un acte chirurgical. Chez l'adulte, tout pic de la CT après pentagastrine supérieur à 30 pg / ml est suspect et incite au geste chirurgical.

X.2.La prévention primaire

La prévention primaire consiste à identifier des sujets à risque de développer la maladie et à prendre les mesures nécessaires pour empêcher l'apparition de l'affection. Jusqu'il y a peu, le traitement de la maladie à un stade préclinique consistait en une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire extensif et le moment de l'intervention était fixé en fonction des résultats des tests Pg. Cette prise en charge correspondait au concept de chirurgie « précoce », c'est-à-dire à un stade où l'affection peut encore être considérée comme définitivement curable. Cette situation correspondait essentiellement aux patients opérés au stade de HCC (non identifiable cliniquement ou biologiquement en pré opératoire du micro-carcinome) puisqu'à ce

stade, il n'a jamais été mis en évidence de métastases ganglionnaires. Ce terme de chirurgie « précoce » devient déjà plus discutable lorsqu'un patient dument dépisté, a subi l'exérèse d'une thyroïde contenant un micro-carcinome médullaire, puisqu'on sait qu'à ce stade, des métastases ganglionnaires peuvent déjà s'observer [120]. Dans ces cas, même si la guérison biologique peut être obtenue, il est encore trop tôt pour affirmer qu'elle sera définitive.

Depuis l'avènement du diagnostic génétique, il est aujourd'hui possible d'envisager une chirurgie « prophylactique », la thyroïde étant enlevée à un stade où elle ne présente encore aucune anomalie des cellules C. dans ces cas, il n'y a pas lieu de pratiquer une lymphadénectomie. La question qui se pose est de savoir si tous les patients, porteurs de la mutation au niveau du proto-oncogène RET, doivent être opérés le plus tôt possible. Pour répondre à cette interrogation, on peut s'appuyer sur l'observation d'une corrélation phénotype-génotype basée sur un nombre croissant de ces collectés et permettant de distinguer trois groupes de patients [121]:

- 1) Les NEM 2b, du fait du caractère agressif de leur CMT, doivent certainement être opérés dans la première année de la vie, sinon même dans les premières semaines.
- 2) Pour les NEM 2a et les FCMT avec mutation du RET dans les exons 10 et 11, l'intervention sera décidée, soit de manière systématique entre 4 et 6 ans, sans tenir compte des valeurs de la CT et du test Pg [122], soit encore, dès que les taux de CT stimulée sont supérieurs à 10pg/ml, quel que soit l'âge du patient. La thyroïdectomie est cependant recommandée dès l'âge de 5ans même si la CT stimulée reste indosable, lorsque la mutation est retrouvée sur le codon 634, du fait de l'agressivité particulière du CMT pour ce génotype.

- 3) Dans les cas les plus rares de NEM 2a et FCMT avec mutation de RET dans les exons 13, 14 et 15, la maladie apparaît plus tardivement, entre 30 et 50 ans [121]. Cette apparition différée explique que les CMT sont souvent diagnostiqués à l'occasion d'un dosage systématique de la CT dans le cadre d'une pathologie nodulaire thyroïdienne dont le caractère génétiquement déterminé n'est pas soupçonné. Dans ce phénotype particulier, la thyroïdectomie prophylactique paraît réalisable sans qu'il soit nécessaire de la proposer à un âge très précoce.

L'avantage de la thyroïdectomie prophylactique est de dispenser le chirurgien de pratiquer un curage du compartiment central du cou qui majore le risque non pas tant de paralysie récurrentielle mais surtout d'hyperparathyroïdie, difficilement acceptable chez des jeunes enfants en parfaite santé au moment de leurs interventions [120].

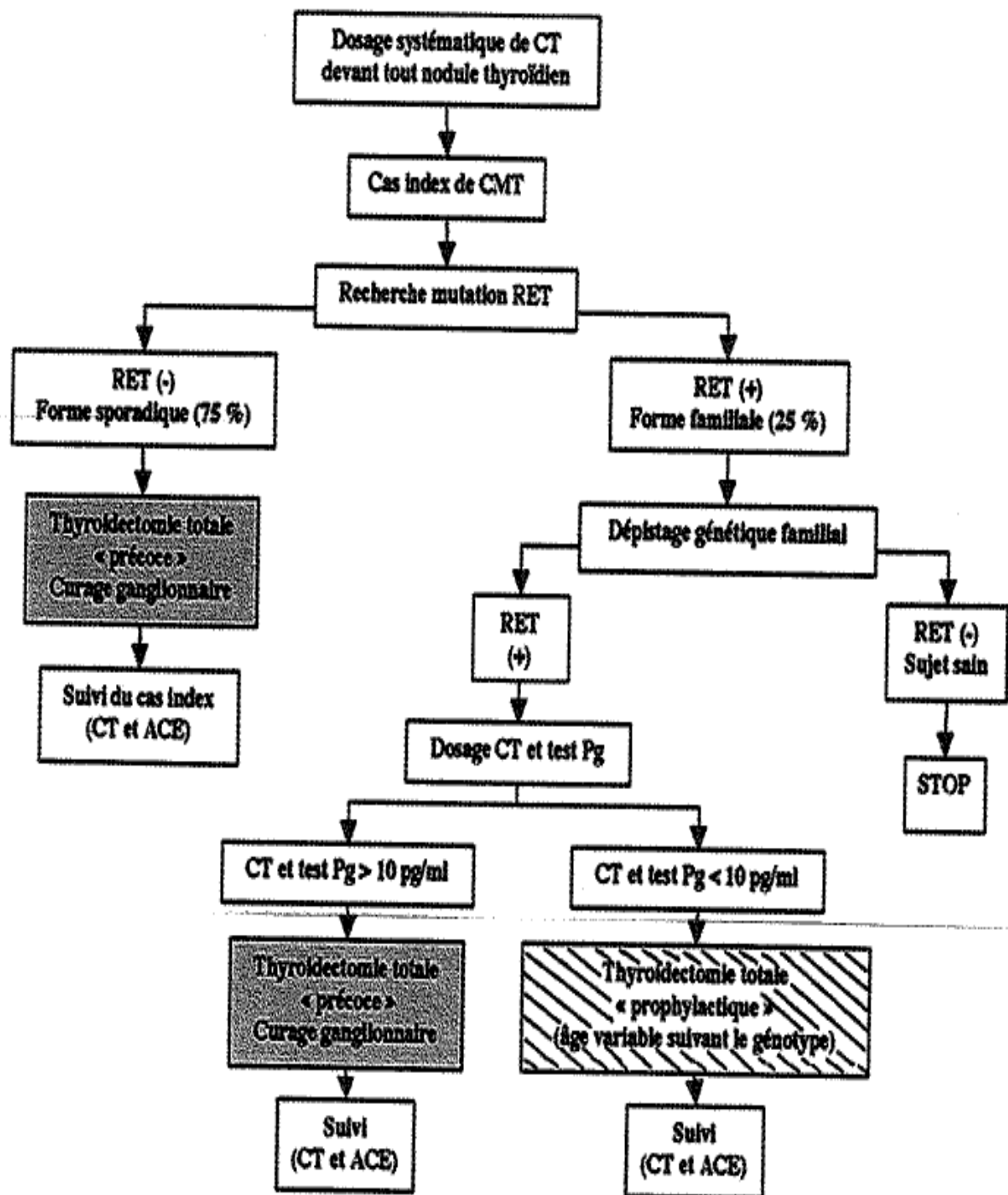


Fig 48 : Arbre décisionnel autorisant des mesures de prévention primaire et secondaire du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) par combinaison du dosage radioimmunométrique systématique de la calcitonine mature sérique (CT), de la réalisation de test à la pentagastrine (test Pg) et de la recherche de mutation au niveau du proto-oncogène RET.

XI. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ET ADAPTATION DU MODE DE VIE :

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables, permettant au patient de :

- Comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- S'informer sur les précautions à prendre, notamment chez les femmes jeunes, en ce qui concerne les délais dans lesquels une grossesse pourra être envisagée postérieurement aux traitements reçus ;
- Améliorer l'observance d'un traitement ambulatoire, en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
- Participer à la planification du suivi après le traitement ;
- Faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent. [76]

XII. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, dans le souci d'améliorer le diagnostic et la prise en charge dans notre pays des cancers en général et de ceux de la thyroïde en particulier, il nous est apparu nécessaire de formuler quelques recommandations.

➤ **Aux autorités sanitaires et politiques :**

- Equiper les blocs opératoires de matériels d'examen extemporané.

➤ **Au corps médical :**

- Faire la pratique systématique de la cytoponction, de préférence écho guidée, devant toute tuméfaction cervicale antérieure présentant des signes cliniques et/ou paracliniques suspects.
- Demander systématiquement un examen anatomopathologique de toutes les pièces opératoires.
- Faire un dosage systématique de la calcitonine sérique devant toute pathologie nodulaire de la thyroïde afin de poser le diagnostic en préopératoire.
- Faire une enquête génétique devant tout cancer médullaire avec des antécédents de goitre dans la famille.
- Surveiller les patients opérés à cause du risque de récurrence à long terme.

➤ **Aux populations :**

- Consulter systématiquement un médecin devant toute tuméfaction cervicale et/ou des signes de compression ou un flash syndrome.
- Adopter une alimentation équilibrée en apports iodés.



Conclusion

Cette étude nous a permis de dresser un profil épidémiologique des patients traité à l'institut national d'oncologie, où on remarque un biais de recrutement très patent, des patients avec des cancers très avancés, souvent de deuxième main adressés à cette structure pour la prise en charge des récidives ou des métastases.

Cependant, le cancer de la thyroïde reste un cancer peu létal, qui était relativement rare il y a 25-30 ans, dont le nombre de diagnostics est en augmentation dans tous les pays du monde, y compris en Afrique, cela peut être expliqué par la performance et le faible coût des moyens de détection (échographie, cytoponction), cette majoration d'incidence s'est accompagnée d'une diminution de la taille des tumeurs.

Il est environ trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

Le cancer médullaire de la thyroïde représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. Il se présente sous deux formes :

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

La recherche de signes de suspicion cliniques (notamment un flash syndrome) permet de guider la prise en charge, néanmoins multiples examens paracliniques aident les praticiens à définir mieux l'indication chirurgicale. Ainsi, l'échographie est un examen incontournable. La scintigraphie thyroïdienne a une bonne sensibilité, mais une très faible spécificité pour le diagnostic de cancer thyroïdien, la cytoponction, examen dont la spécificité et sensibilité >95%, très performant en la distinction entre cancer et nodule bénin.

Le dosage systémique de la calcitonine sérique devant toute pathologie nodulaire thyroïdienne permet le diagnostic de l'affection au stade préclinique, impliquant par la suite la recherche des autres symptômes pouvant l'inclure dans le cadre des néoplasies endocrinienne multiple et une enquête génétique par la détermination du proto-oncogène RET dans la forme familiale.

La prise en charge implique une pluridisciplinarité de compétences en chirurgie, en anatomie pathologie, en radiothérapie et en endocrinologie.

Après avoir éliminé un phéochromocytome associé, le traitement du cancer médullaire de la thyroïde est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire dont l'extension dépend des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic, du contexte familiale et la taille de la tumeur : donc un curage du compartiment central est nécessaire plus eu moins un curage latéro-cervical bilatéral dans certain cas.

Le traitement systémique est essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

Pas de place dans le cancer médullaire de la thyroïde à l'iradiothérapie, et la radiothérapie externe cervico-médiastinale peut être proposée pour retarder la survenue des rechutes.

La thérapie génique est en cours d'évaluation. Ce traitement prometteur est ciblé sur l'oncogène RET pour des patients métastatiques avec possibilité de réduction ou de stabilisation de la masse tumorale.

La surveillance est en fonction de la première intervention, en général se fait par le dosage systémique de la calcitonine sérique, ACE et un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien en fonction des signes d'appels pour les localisations à distance.

Le pronostic dépend de la qualité de la première chirurgie avec une survie à dix ans en général des cancers médullaires est de 75%.



Résumés

Résumé

Titre : Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique du cancer médullaire de la thyroïde, à propos de 11 cas, à l'INO.

Directeur de thèse : Professeur Abdeslam BOUGTAB.

Auteur : EL BAHAOUI Nezha.

Mots clés : Cancer médullaire, Calcitonine, Thyroïdectomie totale, Curage ganglionnaire.

Introduction :

Le CMT est un cancer rare développé aux dépens des cellules C parafolliculaire thyroïdienne responsable de la sécrétion de CT .Il se présente sous 2 formes : sporadique et familiale qui s'intègre alors dans le cadre des NEM de type 2.

Le but est de décrire le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patients pris en charge à l'INO.

Matériel et méthodes :

De 2005 à 2012, 11 cas de CMT ont été colligés.

Résultats :

L'âge moyen est de 44 ans. La prédominance féminine est nette avec un sex-ratio de 2,67 , l'origine montagnaise est de 45,5% de nos malades.

Le diagnostic est déjà posé chez 8 malades et qu'ils ont subi une intervention chirurgicale antérieure.

72,8% se présentent pour une récurrence dans un délai moyen de 26,4 mois.

Le bilan d'extension a révélé des métastases: hépatique et osseuse chez 2 patients,

Tous les malades sont opérés : 5 patients ont eu une thyroïdectomie totale avec curage chez 3 malades et une totalisation chez 2 autres.

5 patients ont eu un curage ganglionnaire seul, notamment ceux qui présentent une récurrence.

La radiothérapie externe est indiquée chez 36,4%, une chimiothérapie palliative est restreinte à un seul malade.

Conclusion :

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer d'évolution lente responsable d'un retard de diagnostic et de prise en charge. Cette étude révèle la particularité du recrutement des CMT à l'INO, puisque 72,8% des malades sont pris en charge pour des récurrences ce qui ne reflète pas l'évolution globale de ce cancer dans notre pays.

Abstarct

Title: epidemiological, clinical and therapeutic profil of medullary thyroid cancer, about 11 cases.

Reporter: Professor Abdeslam BOUGTAB.

Author: EL BAHAOUI Nezha.

Keywords: Medullary carcinoma, Calcitonine, Total thyroidectomy, lymph node dissection.

Introduction:

The medullary carcinoma of the thyroid is a rare cancer developed depends parafollicular C – cell of thyroid responsible for the secretion of calcitonine .it is in 2 forms: sporadic and family which then integrates as part of a multiple endocrine neoplasia type 2. Our purpose is to describe the epidemiological, clinical and therapeutic profile of the patients taken care in the INO.

Material and methods:

From 2005 till 2012, 11 cases of cancer of the thyroid were assembled.

Résults:

The mean age was 44 years. The female sex prevailed with a sexratio of 2, 67% (8W/ 3M).

The diagnostic of medullary thyroid cancer has already been made in 8 patients and they have undergone pervious surgery.

72, 8% of our patients presented with locoregional recurrence within an average of 26,4 months.

The extension assessment revealed distant metastases: hepatic and bone in 2 patients.

All the patients are operated: 5 patients had a total thyroidectomy with lymph node dissection on single stage in 3 patients and one totalisation after an earlier surgery in 2 others.

5 patients had lymph node dissection alone, especially those with recurrence.

External radiotherapy is indicated in 36, 4%, palliative chemotherapy is restricted to one patient.

Conclusion:

The medullary carcinoma of the thyroid is a cancer of very slow evolution responsible for a delay of diagnosis and treatment. This study reveals the peculiarity of the recruitment of the thyroid cancers in the INO, because 72, 8% of the patients are taken care for metastases or relapse, what does not reflect the true global evolution of this cancer in our country.

ملخص

العنوان الوضع الوبائي، السريري و العلاجي لسرطان الغدة الدرقية النخاعي، بصدد 11 حالة

المشرف الاستاذ عبد السلام بوكطاب

المؤلف البهاوي نزهة

الكلمات الرئيسية السرطان النخاعي، كالسيتونين، الاستئصال الكلي للغدة الدرقية، تشريح العقد اللمفاوية

المقدمة

سرطان الغدة الدرقية النخاعي هو سرطان نادر يتطور على حساب خلايا المجاورة للجريبات للغدة الدرقية، فهي الخلية المسؤولة عن إفراز هرمون الكالسيتونين. و هو ينقسم إلى اثنين، متفرقة و عائلية و الذي يدمج ضمن العديد من نوع الغدد الصماء الورمية 2 وراثية أحادية المنشأ. الغرض من هذه الدراسة، هو وصف الوضع الوبائي، السريري و العلاجي ل11 مريضا معالجا بالمعهد الوطني للانكولوجيا بالرباط.

المرضى والطرق

من 2005 إلى 2012. درسنا استعاد يا 11 مريضا يعانون من سرطان الغدة الدرقية النخاعي.

النتائج

معدل عمر مرضانا هو 44 سنة، الجنس الأنثوي هو الأكثر تعرضا للإصابة مع معدل الأنوثة يصل الى 2,67 في المائة. سرطان الغدة الدرقية النخاعي كان شخصا عند 8 مرضى، خضعوا عليه لعمليات جراحية أولية. 72,8 من مرضانا تقدموا للكشف بعد انتشار موضعي للمرض، في معدل زمني 26,4 شهرا. تبين كشف تقييم التمديد الانبثاث البعيدة عند 2 مرضى، خاصة الكبد و العظام. جميع المرضى خضعوا لعمليات جراحية، 5 مرضى استفادوا من استئصال كلي للغدة الدرقية مع التنظيف اللمفاوي في مرحلة واحدة عند 3 مرضى و استكمال الاستئصال الكلي للغدة عند 2 المرضى. 5 مرضى خضعوا فقط لتنظيف العقد اللمفاوية خاصة من يعانون الانتشار الموضعي للمرض. طبق العلاج بالأشعة الخارجية عند 36,4 فقط، و اقتصر العلاج الكيميائي التلطيفي على مريض واحد.

الخاتمة

سرطان الغدة الدرقية النخاعي يتميز بتطوره البطيء، مما يتسبب في تأخر كل من التشخيص والعلاج هذه الدراسة أظهرت نوعية المرضى الذين يلجون المعهد الوطني للأنكولوجيا، بما أن 72,8 % من المرضى تمت معالجتهم من الأنبتات و العود المحلي، الشيء الذي لا يعكس تطور هذا الورم بشكل عام في وطننا.



Annexes

ANNEXE 1 : LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations cliniques des malades recensés sont détaillées par la suite :

Observation 1 :

Il s'agit d'un homme de 64 ans, NE 04/72, originaire et habitant Mauritanie, antécédents : HTA et thyroïdectomie gauche sans curage il y a 2ans, présente une récurrence tumorale il y a 9mois.

Examen para clinique : 1/TDM CT : récurrence tumorale des 2 lobes et isthme avec prolongement endothoracique en regard D3 ; 2/TDM ABD : 2 lésions nodulaires au niveau du segment IV hépatique ; 3/bilan biologique : T3-T4 : N, TSHus : 0.6, calcitonine : N

Bilan d'extension : échographie hépatique : méta au niveau du segment 4 hépatique

Opéré le 25/02/2004 pour thyroïdectomie avec curage ganglionnaire bilatéral

Histologie de la pièce opératoire : carcinome vésiculaire et médullaire de la thyroïde, à droite : 6N-/6N, à gauche : 11N-/11N

Suite opératoire : simple. Patient mis sous levothyrox 100µg

Vu en consultation le 23/12/2004 avec échographie cervicale : vacuité de la loge thyroïdienne

Observation 2 :

Il s'agit d'une femme de 50 ans, NE : 04/4427, originaire et habitant M'rt, antécédents : biopsie d'une masse osseuse de l'extrémité supérieure de l'humérus, présente un nodule basithyroïdien gauche de 3/5 cm avec un nodule lobaire droit de 1cm + ADP jugulocarotidienne bilatérale de 1cm sans signes de compression ni de dysthyroïdie + une masse osseuse douloureuse de l'extrémité supérieure de l'humérus de 8/10cm

Examen paraclinique : 1/échographie cervicale : lobes augmentés de volume hétérogènes avec multiples nodules hypoéchogènes et calcification d'aspect suspect. 2/scintigraphie thyroïdienne : gros nodule totolobaire gauche hypofixant+ nodule polaire supérieur droit isofixant. 3/ T3 : 5.07N T4 :10.44N TSH : 2.63N. 4/bilan phosphocalcique : Normal

Bilan d'extension : 1/échographie abdominale : sans particularités 2/radiographie pulmonaire : sans particularités 3/scintigraphie osseuse : une seule localisation secondaire de l'humérus gauche.

Patiente opérée le 21/02/2005 et bénéficiée d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatérale.

Histologie de la pièce opératoire : carcinome mixte vésiculo-médullaire avec présence d'embols vasculaires vésiculaires. Histologie de la biopsie osseuse : métastase osseuse d'un adénocarcinome vésiculaire d'origine thyroïdienne probable.

Suite opératoire : simple et mise sous levothyrox.

Patiente vue en consultation le 28/02/2005 après avoir présenté le dossier en Réunion de concertation pluridisciplinaire : pas d'indication à l'irathérapie ou balayage corps entier à l'iode 131.

Observation 3 :

Il s'agit d'une femme de 48 ans, NE : 05/3176, originaire et habitant Ouazzane, sans profession, antécédents de thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire jugulocarotidien (à droite : 12+N/20N et à gauche : 15+N/20N) pour un carcinome médullaire thyroïdien en 2005 et qui présente une récurrence ganglionnaire infra clinique en 2009.

Examen clinique du cou et ORL sans particularités.

Bilan para clinique : 1/Echographie cervicale : 2 ganglions latéro-cervicaux droits avec 2 nodules hypoéchogènes thyroïdiens droits. 2/TDM cervicale : 2 nodules latéro-trachéaux de densité tissulaire et 3 nodules dans la loge thyroïdienne droite. 3/TSHus : 1.74.

Bilan d'extension : échographie abdominale et radiographie pulmonaire sont sans anomalies.

Malade opérée le 01/06/2009 pour curage récurrentiel droit avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire en faveur de métastase ganglionnaire 3N+/3N avec effraction capsulaire d'un carcinome indifférencié pouvant être compatible avec le médullaire connu.

Suite opératoire : simple et mise sous traitement substitutif

Patiente vue en consultation le 29/09/2009 : examen clinique sans particularités avec échographie cervicale objective une vacuité de la loge thyroïdienne. TSHUS > 50 – Thyroglobuline=0.78.

Observation 4 :

Il s'agit d'une femme de 45 ans, NE : 05/3176, ayant comme antécédents thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatérale pour un carcinome médullaire en 2005 avec surveillance par la TSHus et qui présente une récurrence ganglionnaire infra clinique après 3 ans.

Examen para clinique : 1/ échographie cervicale de contrôle objective 2 adénopathies hypoéchogène dans la loge droite. 2/ TDM cervicale : 3 nodules dans la loge droite et 2 nodules latéraux trachéaux droits. 3/calcitonine : 401 4/TSHus : 0.32.

Bilan d'extension : échographie abdominale et radiographie pulmonaire sans particularités avec ACE=3.

Patiente opérée le 01/06/2009 bénéficiée d'un curage ganglionnaire avec examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire en faveur d'une récurrence ganglionnaire 3N+/3N avec effraction capsulaire d'un carcinome médullaire.

Suite opératoire sans incident et patiente mise sous traitement substitutif.

Patiente vue en consultation le 24/11/2010 avec une échographie cervicale et un bilan hormonal thyroïdien sans particularités.

Observation 5 :

Il s'agit d'une femme de 42 ans, NE : 12/1238, originaire et habitant Kenitra, veuve et sans profession, antécédents : carcinome médullaire diagnostiqué sur biopsie ganglionnaire et qui présente une diarrhée, sueurs avec des adénopathies latéro-cervicales droites depuis 2 mois.

Examen para clinique : 1/scintigraphie thyroïdienne : nodule chaud medio lobaire droit avec adénopathie jugulocarotidienne droite. 2/TDM cervicale : goitre nodulaire avec adénopathie cervicale jugulocarotidienne bilatérale. 3/calcitonine : 7280 ng/l.

Bilan d'extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne : sans métastase à distance.

Patiente opérée le 03/10/2012 bénéficiée d'une thyroïdectomie totale avec curage jugulocarotidien bilatérale jugée incomplète avec examen anatomo-pathologique de la pièce

opératoire objective un carcinome médullaire de la thyroïde avec effraction capsulaire, limite chirurgicale saine, curage ganglionnaire : 6N+/9N.

Suite opératoire simple, patiente a bénéficié d'une radiothérapie 36 Gy en 18 semaines puis irradiation 30Gy ; 2 Gy/séance en 15 séances.

Patiente vue en consultation le 21/05/2013 en bon état général avec un examen clinique sans particularités, bilan thyroïdien.

Observation 6 :

Il s'agit d'une femme de 39 ans, originaire et habitant Taounate, NE : 06/2547, Antécédents : isthmolobectomie gauche puis totalisation en 2005 pour cancer médullaire sur nodule thyroïdien isolé, pathologie rhumatismale sous nivaquine.

Lors du bilan de surveillance (2006), apparition d'un nodule solide hypo échogène sus isthmique à l'échographie thyroïdienne avec vacuité de la loge thyroïdienne.

Complément de bilan biologique est demandé : PTH=235 pg/ml Calcitonine= 451ng/ml TSHus=36 et un bilan phosphocalcique qui est normal.

Bilan d'extension : radiographie pulmonaire et échographie abdominale sont sans particularités.

La patiente est réopérée pour un curage ganglionnaire cervical antérieur en 07/2006, l'examen anatomie pathologique de la pièce opératoire objective une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire avec inflexion vésiculaire probable, 3N+/11N à gauche et 20N-/20N à droite.

Suites post opératoires sont simples, la malade est mise sous levothyrox avec au contrôle du 01/2007 une euthyroïdie clinique et biologique, scanner thoraco abdomino pelvienne sans particularités, échographie cervicale objective : 3 ADP cervicales, immuno marquage : forte possibilité de la population tumorale anticorps anti calcitonine, calcitonine de contrôle est à 122ng/ml.

Observation 7 :

Il s'agit d'un homme de 33 ans, NE : 08/4220, originaire et habitant Chaoun, Antécédents : isthmolobectomie droite pour un cancer médullaire le 10/10/2008. Il présente 2 mois après des adénopathies cervicales droites à l'échographie cervicale de contrôle.

L'examen clinique est sans particularités, bilan thyroïdien est normal, calcitonine =19ng/ml , bilan phosphocalcique est correcte , l'échographie cervicale objective des petites adénopathies suspectes jugulocarotidiennes droites.

Bilan d'extension : radiographie pulmonaire est sans anomalie.

Le patient est réopéré le 12/2008 pour totalisation du secteur gauche avec curage ganglionnaire jugulocarotidien droit et gauche.

L'examen anatomie pathologique de la pièce opératoire confirme l'absence de résidu tumoral du lobe gauche avec un curage jugulocarotidien droit 15N-/15N.

Les suites post opératoires sont simples, patient est mis sous levothyrox 150Ug/J, pas d'indication à la radiothérapie.

Patient est vu en consultation le 05/2013, examen clinique est sans particularités avec une échographie cervicale et abdominale normale, TSH=0.01 Calcitonine=74ng/ml.

Observation 8 :

Il s'agit d'une femme de 36 ans, NE : 08/3405, originaire et habitant Meknes, antécédents : énucléation pour un nodule thyroïdien douloureux en 06/2008 puis totaliser avec un curage jugulocarotidien bilatéral pour un carcinome médullaire en 11/2008. Elle présente une dysphonie 2 mois après, examen clinique note une paralysie laryngée droite.

Une échographie cervicale montre une persistance du résidu tumoral droit avec des ganglions jugulo-carotidiens bilatéraux, complétée par un scanner cervical qui objective un résidu tumoral latéral droit avec multiples adénopathies jugulocarotidiennes bilatérales, loge gauche est vide. Calcitonine=5273ng/ml.

Bilan d'extension : scanner thoraco-abdominal est sans anomalies.

La patiente est réopérée en 01/2009 pour un curage jugulocarotidien et spinal droit et gauche avec à l'examen anatomie pathologique de la pièce opératoire objective une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire 4N+/11N à gauche et 12N+/12N avec effraction capsulaire à droite.

Les suites post opératoires sont simples, la patiente est mise sous levothyrox et une radiothérapie externe en adjuvant avec une dose de 65Gy en 8 semaines.

Patient est vue en consultation le 08/2009, l'examen clinique est normale avec une échographie cervicale et bilan thyroïdien sont sans anomalies, puis vue en 06/2011 avec un scanner thoraco-abdominal et bilan thyroïdien qui sont normaux.

Observation 9 :

Il s'agit d'un homme de 50 ans, NE : 06/2257, sans antécédents particuliers, qui présente des adénopathies cervicales gauches avec une dysphagie aux solides depuis 4 ans, l'examen clinique montre une masse centrocervicale mobile à la déglutition avec plusieurs adénopathies jugulocarotidiennes gauches.

Echographie cervicale objective poly adénopathies cervicales gauches et rétro sternales avec nodules thyroïdiens gauche et droit. Biopsie à l'aiguille fine avec une étude immuno-histo-chimie objective un aspect de carcinome neuro endocrine avec composante angio-invasion.

Bilan thyroïdien : T4=1.1 T3=6 TSH=4.4 Calcitonine=4000.

Bilan d'extension : scanner cervical puis IRM cervicale objectivent un processus lésionnel basicervicale gauche refoulant la trachée et plongeant en intra thoracique évoquant un goitre multi nodulaire avec poly adénopathies cervicales gauches.

Patient est opéré en 07/2006 pour thyroïdectomie totale avec curage sus claviculaire et jugulocarotidien bilatéral en laissant en place une pastille tumorale adhérente à la trachée et l'œsophage cervical, l'examen anatomie pathologique de la pièce opératoire en faveur d'un carcinome médullaire infiltrant massivement les 2 lobes avec hypertrophie vésiculaire adénomateuse multi nodulaire du lobe droit.

Les suites post opératoires sont simples et le patient est mis sous radiothérapie externe à dose de 70Gy en 35 séances avec de levothyrox.

Observation 10 :

Il s'agit d'une femme de 47 ans, NE : 02/1512, antécédents : thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatérale jugulocarotidien pour un carcinome médullaire mise sous traitement substitutif en 2002, présente 2 ans après une adénopathie sus claviculaire gauche.

Bilan thyroïdien demandé est sans anomalie, échographie cervicale visualise une formation hypo échogène au niveau de la loge thyroïdienne gauche faisant 10*6mm avec 2 petites formations de 6 et 8mm sur l'axe jugulocarotidien gauche. Scintigraphie thyroïdienne objective la présence de 2 résidus thyroïdiens à gauches et 2 à droite.

Bilan d'extension : radiographie pulmonaire est sans particularités.

Patiente est réopérée en 2004 pour curage ganglionnaire et adénectomie gauche, examen histologique de la pièce opératoire objective une métastase ganglionnaire d'un carcinome médullaire déjà connu chez la patiente.

Les suites post opératoires sont simples, la malade a reçu 23 séances de radiothérapie externe au cobalt 60 à dose de 46 Gy en 23 séances.

Malade est vue en consultation du 02/2006 avec un bilan thyroïdien normal et une échographie cervicale qui objective des adénopathies latéro-cervicales gauches d'allure tumorales en sous angulo-maxillaire et sus claviculaire bilatérale, et une scintigraphie osseuse est en faveur d'une localisation osseuse secondaire, la malade est adressée pour chimiothérapie.

Observation 11 :

Il s'agit d'une femme de 31 ans, NE : 05/4452, antécédents : isthmolobectomie droite avec curage ganglionnaire droit pour un carcinome médullaire en 1996, qui présente 9 ans après une récurrence locorégionale avec des adénopathies latéro-cervicales et infiltration cutanée.

Scanner cervical objective un processus tissulaire hétérogène du lobe gauche et une infiltration musculaire avec des adénopathies jugulocarotidiennes bilatérales. Bilan thyroïdien est normal et Calcitonine=12574ng/ml.

Bilan d'extension : radiographie pulmonaire est sans anomalie avec une biopsie ganglionnaire faite est non concluante.

Patiente est réopérée en 07/2005 pour biopsie multiple sans geste chirurgical fait (chirurgie palliative). L'examen histologique des biopsies en faveur d'une localisation secondaire para thymique et fibro-musculaire d'un carcinome médullaire.

La patiente est adressée pour chimiothérapie palliative type adriamycine mais sans amélioration clinique et radiologique et elle est proposée pour une 2^{ème} ligne type 5FU.

ANNEXE 2 : Facteur de risques familiaux de cancer de la thyroïde :

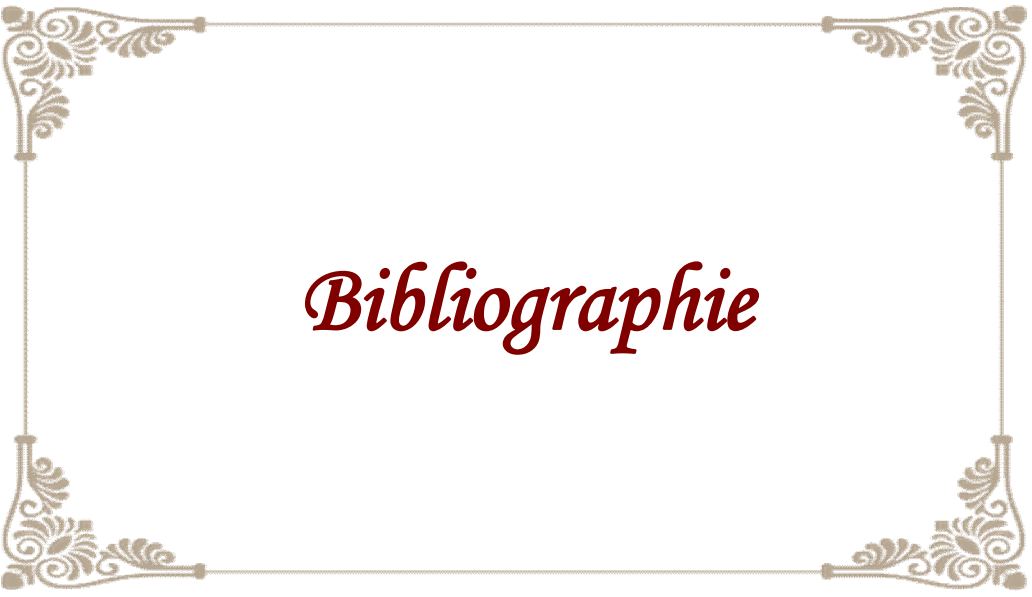
Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/ localisation chromosomique
Polypose colique familiale	Polypes du colon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes,	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21, lipomes autres ?
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeur du sein	Adénome, C.folliculaire, goitre	PTEN/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, Ad hypophysaire, Tm testiculaire	Adénome, C.folliculaire	?, 2p16,17 q23
GMN		Adénome folliculaire	14q,Xp22
Cancer thyroïdien familial non médullaire	Cancer thyroïdien papillaire tumeurs oxyphiles	Cancer thyroïdien papillaire	2q21 ,19p13

**ANNEXE 3 : les facteurs de contexte à risque ou de nodule à risque dans les indications
de la cytoponction :**

Contexte à risque	Nodule à risque
Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance.	Nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille.
Histoire familiale de CMT ou NEM2.	
Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de Complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright.	Nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites/bords imprécis, forme plus haute que large, vascularisation de type mixte (périphérique et centrale) ou centrale.
Concentration de calcitonine basale élevée à deux reprises.	
Nodule accompagné d'une adénopathie.	Nodule repéré à l'occasion d'une TEP au FDG avec une zone d'hypermétabolisme
Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation de métastases.	

ANNEXE 4 : Estimation du risque de malignité selon la terminologie de Bethesda :

Résultats cytologiques	Risque de malignité
Bénin (thyroïdite, nodule dystrophique)	< 3 %
Lésion vésiculaire de signification indéterminée	5 – 15 %
Tumeur vésiculaire/ tumeur oncocytaire (à cellules de Hürthle)	15 – 30 %
Lésion suspecte de malignité (suspecte de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencié, Lymphome, métastase ou autre)	60 – 75 %
Malin (carcinome papillaire, carcinome médullaire, Carcinome indifférencié, lymphome, métastase, autre)	97 – 99 %
Non satisfaisant pour le diagnostic déterminé	Non



Bibliographie

- [1] Structure et physiologie thyroïdienne. 2011 Elsevier Masson SAS 10-002-B-10
- [2] Antonia Pérez-Martin. MCU-PH Année 2006-2007 Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier PCEM2 – MI6, Physiologie de la glande thyroïde
- [3] Structure et physiologie thyroïdienne. Encyclopédie médico-chirurgicale 10-002-B-10 Vvlaeminck-Guillem. 2003 Elsevier SAS
- [4] Collin C, Chekaroua K, Delaporte T, Droz P, Peix L., Delay E Chirurgie d'exérèse élargie et de reconstruction cervicale pour cancer anaplasique de la thyroïde. À propos d'un cas. Ann Chir, 2006. 2591: p.1-5.
- [5] Palazzo F, Gosnell J et al Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: Changes in practice over four decades. EJSO, 2006. 32 : p.340–344.
- [6] Gimm O, Rath F, Dralle H. Pattern of lymph node métastasis in differentiated carcinoma of the thyroid. Br J Surg, 1998. 85(2) : p. 252-4
- [7] Mirallie E, Localization of cervical node métastasis of papillary thyroid carcinoma. World J Surg, 1999. 23(9) : p 970-3.
- [8] Ellis H, Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg, 2007.25(11): p.467- 468.
- [9] Youn, Yeo-Kyu, Lee, Kyu Eun, Choi, June Young COLOR ATLAS OF THYROID SURGERY, Open, Endoscopic and Robotic Procedures 2014, XII, 150 p. 145 illus., 143 illus. in color.
- [10] Atlas d'anatomie humaine SOBOTA. Tome 1

- [11] Chapuis Y, Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*, 1997.1:10-002-A10.
- [12] Shindo M, Wu J. Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005.131(2): p.514-519.
- [13] Wiseman S, Tomljanovich P. Thyroid lobectomy: operative anatomy, technique, and morbidity, *Oper Tech Otolaryngol*, 2004.15: p. 210-219.
- [14] Tran Ba Huy P, Kania R. Thyroïdectomie. *Encycl Med Chir Chir*, 2004.1: p.187– 210.
- [15] <http://www.medix.free.fr/sim/cancer-thyroïde-endocrino.php>
- [16] Hazard JB, Hawk WA, Cril GJ. — Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1959, 19, 152-161.
- [17] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. — Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(2), 338-341.
- [18] http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloaddocument/?0-387-29014-1_thyroid.pdf?SGWID=0-0-45-314789-0.
- [19] Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 : 156–61.

- [20] Baloch, Z.W. and V.A. Livolsi, Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*, 2002. 117(1): p. 143-50.
- [21] BRICAIRE.H, JOLY.J, GERARD.R-MARCHANT. Cancer du corps thyroïde. 10008 A50, 1975. *Encycl. Méd.*
- [22] Modigliani E, Proye C._ Le traitement du cancer médullaire de la thyroïde. In Visset J, Chigot JP Eds. *Le traitement du cancer du corps thyroïde*. Velizy-Villacoublay : Arnette, 1998, 229-256.
- [23] Pagès A. Essai sur le système des cellules claires de Feyrter. Thèse de doctorat en médecine, Montpellier, 1955.
- [24] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1 961 ; 31 : 1 63-6.
- [25] Hirsch PF, Voelkel EF, Munson PL. Thyrocalcitonin : hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 1 964 ; 1 46 : 4 1 2-3.
- [26] Williams ED. A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J Clin Path* 1 965 ; 288-92 .
- [27] Schimke RN, Hartman WH . Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma : a distinct genetic entity. *Am J Int Med* 1 965 ; 63 : 1 027-39.
- [28] Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Path* 1966 ; 19 : 1 14-8.

- [29] Pearse AGE. Common cytochemical properties of cell producing hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. *Vet Rec* 1 966 ; 79 : 587-90.
- [30] Milhaud G, Tubiana M, Parmentier C, Coutris G. Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine. *CR Acad Sci Paris* 1 968 ; 266 : 608-10 . .
- [31] Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease : multiple endocrine neoplasia. *Medicine* 1 968 ; 47 : 371 -409.
- [32] Hennessy JF, Gray TK, Cooper CW, Ontjes DA. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin and calcium in two patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 ; 36 : 200-3.
- [33] Gorlin A, Sedano HO, Vickers RA, Cervenka J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid - a syndrome. *Cancer* 1 968 ; 2 : 293-9.
- [34] Wolfe HJ , Melvin KEW, ServiSkinner SJ, et al. C-cell hyperplasia preceeding medullary thyroid carcinoma. *N Engl j Med* 1 973; 289: 437-41.
- [35] Milhaud G, Calmettes C, Gilbert Dreyfus, Moukhtar MS. An unusual trabecular thyroid cancer producing calcitonin. *Experientia (Base!)* 1 970; 26 : 1 381-3.

- [36] Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982 ; 298 : 240-4.
- [37] Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987 ; 328 : 527-8.
- [38] Leff SE, Evans RM, Rosenfeld MG. Splice commitment dictates neuron-specific alternative RNA processing in calcitonin/CGRP gene expression. *Cell* 1987 ; 48 : 517-24.
- [39] Emerson RB, Hedjran F, Yeakley JM, Guise JW, Rosenfeld MG. Alternative production of calcitonin and CGRP mRNA is regulated at the calcitonin-specific splice acceptor. *Nature* 1989 ; 341 : 76-80.
- [40] <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.245>.
- [41] <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.807>.
- [42]] Waterhouse J, Muir CS, Correa P, Powell J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. III. Lyon: IARC Scientific Publications N° 15, 1976.
- [43] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525–31.
- [44] Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71:69–130.

- [45] Incidence des cancers à Rabat 2006-2008 Conseil du Registre du Cancer de Rabat, Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies. Juin 2012
- [46] United Nations Scientific Committee on The Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. In: Report to the General Assembly. Scientific Annexes C, D and E, UNSCEAR 2008 Report, vol. II. New York: United Nations; 2011.
- [47] Cardis E, Hatch M. The Chernobyl Accident-An Epidemiological Perspective. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011 Mar 9. [Epub ahead of print]
- [48] Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chornobyl accident. Br J Cancer 2011;104(4):181-7.
- [49] Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH et al. I-131 Dose-Response for Incident Thyroid Cancers in Ukraine Related to the Chornobyl Accident. Environ Health Perspect 2011.
- [50] 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.
- [51] 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.

- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.
- [55] Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.
- [56] Cancer médullaire de la thyroïde. 2008 Elsevier Masson SAS., EMC 10-008-B-10
- [57] Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Annales d'encrinologie* 68 (2007) 120- 128. Service de médecine nucléaire, institut Gustave-Roussy France
- [58] D'Herbomez M, Leclerc L, Vantyghem MG, et al. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001;311:149–55

- [59] Motte P, Vauzelle P, Gardet P, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35–54
- [60] Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:302–8.
- [61] Cohen R, Campos MJ, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–22.
- [62] Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–8
- [63] 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.
- [64] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–21
- [65] Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadjik M, Morales AR. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol* 1988;19:795–9

- [66] Guyetant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, et al. C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. *Hum Pathol* 1994;25:514–21
- [67] Lissak B, Baudin E, Cohen R, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsiveness of mature calcitonin. *Thyroid* 1998;8:265–8
- [68] Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, et al. Abnormal basal calcitonin level and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:75–81
- [69] Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 114–20.
- [70] acobone 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.
- [71] 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.
- [72] DeLellis RA, Rule AH, Spiller I, et al. _ Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1978,70(4),587-594.

- [73] Rougier P, Calmettes C, Laplanche A, et al. _The value of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and managment of non-familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*, 1983,**51**, 855-862.
- [74] Professeur Martin Schlumberger, chef du Service de Médecine Nucléaire à l'Institut Gustave Roussy (IGR), à Villejuif (94). Livret : cancer de la thyroïde Mars 2007
- [75] MOREAU B, RAFFAELLI C, BRUCKER-DAVIS F, GUEVARA N, FONTAS E, BAQUE-JUSTON M, PADOVANI B. CHU NICE Hôpital Pasteur, JFR Octobre 2013 Comparaison entre deux techniques d'élastographie dans l'exploration des nodules thyroïdiens.
- [76] HAS haute autorité santé en France : Cancer de la thyroïde ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Mai 2010. Wwww. Has-sante.fr et www.e-cancer.fr
- [77] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71
- [78] Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire. *Immunoanalyse Biol Spécialisée* 2003;18:320–8.
- [79] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotypegenotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3746–53.

- [80] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.
- [81] Modigliani E, Cohen R, Campos MJ, et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265–73
- [82] Medina-Franco H, Herrera MF, Lopez G, et al. Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer: a therapeutic approach based on selective venous sampling for calcitonin. *Rev Invest Clin* 2001; 53:212–7.
- [83] Gotthardt M, Battmann A, Hoffken H, et al. 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2004;25:439–43
- [84] Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7.
- [85] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2070–5.
- [86] Sang-Wook K, Seung Chul L, So Hee L, Kang Young L, Jong Ju J, Yong Sang L, et al. Robotic thyroid surgery using a gasless transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery* 2009; 146:1048–55.

- [87] J. Jougon New developments in surgical treatment of thyroid carcinoma in 2011 ScienceDirect, EM Consulte . Médecine Nucléaire 36 (2012) 36–38
- [88] Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. Br J Surg 2005;92:449–53.
- [89] Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg 2002;28:22–8
- [90] Hamy A, Pessaux P, Miraille E, et al. Central neck dissection in the management of sporadic medullary microcarcinoma. Eur J Surg Oncol 2005;31:774–7.
- [91] 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
- [92] Carty SE, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1153–8.
- [93] Peix JL, Lifante JC. Curages cervicaux et cancers thyroïdiens. Ann Chir 2003;128:468–74
- [94] Cancers de la thyroïde. EM Consulte 2005 , 10-008 – A- 50 Elsevier Masson SAS
- [95] Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Elsevier Masson SAS. ScienceDirect, EM Consulte.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.12.003>

- [96] Complications et séquelles de la radiothérapie. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL. 2013 SFORL. Publié par Elsevier Masson SAS.
- [97] Schlumberger, M., G. Berg, et al., Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology*, 2004. 150: 105-112.
- [98] Cancers anaplasiques de la thyroïde, anaplastic thyroid carcinoma *Annales d'endocrinologie* 69 (2008) 174-180. ScienceDirect.
- [99] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in low-risk thyroid cancer patients. *N Engl J Med* 2012;366:1663–73.
- [100] Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674–85.
- [101] SCHLIENGER.J.L, CHENARD.M.P, BELLOCA.J.P. La cytoponction thyroïdienne, dans le bilan pré-thérapeutique des nodules thyroïdiens.
- [102] Pellegritti G, Leboulleux M, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537–42.
- [103] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:183–6

- [104] Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin, streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715–8.
- [105] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anticarcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705–11
- [106] Fromigue J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolisation for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496–9.
- [107] Machens A, Gimm O, Ukkat J, et al. Improved prediction of calcitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitatively lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909–15.
- [108] Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal F. Pronostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077–84
- [109] Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029–34.

- [110] Mirailié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:790–5.
- [111] Rieu M, Lame MC, Richard A, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453–60.
- [112] 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.
- [113] Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. Service de médecine nucléaire, université Paris-VI, hôpital Pitié-Salpêtrière Médecine Nucléaire 36 (2012) 3–12 ScienceDirect, EM Consulte
- [114] Niccoli P, Wion-Brabot N, Canon P, et al._ Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**(2), 338-34).
- [115] Pacini F, Fontanelli M, Fuggazola L, Elisei R, et al._ Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, 826-829.
- [116] Moley JF, De Benedetti MK._ Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*, 1999, **229**, 880-888.

- [117] Komminoth P, Kunz E, Matias-Guiu X, et al._ Analysis of RET protooncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas.*Cancer*, 1995, **76**, 479-489.
- [118] Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Rue K et al._ Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary carcinoma : German and Austria experience.*World J Surg*, 1998,**88**, 744-751.
- [119] Machens A, Gimm O, Hinze R, Boehm BO, Dralle H._ Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma : oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1104-1119.
- [120] Wells SA, Skinner MA, Prophylactic thyroidectomy based on genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 1998, **106**, 29-34.
- [121] ANAES (1997). Explorations thyroïdiennes autre que biologique.
- [122] Mulcahy, M. M., J. L. Cohen, et al., Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*, 1998. 104: 494-96.
- [123] Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, pronostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000;**88**:1139–48

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 464

سنة : 2017

**الوضع الوبائي السريري والعلاجي
لسرطان الغدة الدرقية النخاعي
بمصد 11 حالة بالمعهد الوطني للأنكولوجيا**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: نزعة البهاوي

المزودة في 30 يناير 1992 بالقيطرة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان النخاعي - كالسينوتين - الاستئصال الكلي للغدة الدرقية -
تشريح العقد اللمفاوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محسن رؤوف
مشرف	أستاذ في الجراحة العامة و الجهاز الهضمي
	السيد: عبد السلام بوكطاب
	أستاذ في الجراحة العامة والجهاز الهضمي
	السيد: سعيد بنعمرو
	أستاذ في الجراحة العامة والجهاز الهضمي
أعضاء	السيد: الطيب الكبداني
	أستاذ في العلاج بالأشعة والأورام الطبية
	السيدة: حسناء الكروج مرابط
	أستاذة في الطب النووي