

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES DIAGRAMMES.....	11
INTRODUCTION.....	12
RAPPELS	14
I. RAPPELS ANATOMIQUES.....	15
1. Situation	15
2. Morphologie	17
3. Rapports superficiels de la thyroïde	18
4. Rapports profonds de la thyroïde.....	19
4.1. Rapports des lobes latéraux	19
4.2. Rapports de l'isthme	19
5. Vascularisation de la glande thyroïde	20
6. Drainage lymphatique	25
7. Innervation de la glande thyroïde.....	26
II. Rappel Histologique	29
1. La paroi folliculaire	30
1.1. Cellules folliculaires : Thyrocytes.....	30
1.2. Cellules para folliculaires : Cellules C	34
2. la colloïde	36
III. Rappel physiologique	37
1. Synthèse des hormones thyroïdiennes	37
2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	39
3. Effet des hormones thyroïdiennes	41

4. Synthèse de la calcitonine	42
5. Effet de la calcitonine	43
IV. Rappel Anatomopathologique	44
1. Carcinome médullaire de la thyroïde	44
2. Hyperplasie des cellules C	46
3. Examen extemporané	48
PATIENTS ET METHODES	49
I. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE	50
II. ECHANTILLON	50
III. RECUEIL DES DONNEES.....	50
IV. OBJECTIF DE L'ETUDE.....	51
V. LA FICHE D'EXPLOITATION	52
RESULTATS	55
ANALYSE STATIQUE DES RESULTATS	64
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	65
1. Répartition selon le sexe.....	65
2. Répartition selon l'âge	66
3. Antécédents	66
II. ETUDE CLINIQUE.....	67
1. Circonstances de découverte	67
2. Durée de l'évolution	67
3. Examen clinique	68
III. Les données paracliniques	69
1. Echographie cervicale	69
2. Extension tumorale.....	70
3. Bilan biologique thyroïdien	71

4. Dosage de la calcitonine	71
5. Bilan associé	71
IV. TRAITEMENT.....	72
1. chirurgie tumorale.....	72
2. chirurgie ganglionnaire.....	72
3. traitement adjuvant	72
4. hormothérapie	73
V. Evolution et complication	73
VI. SUIVI	73
DISCUSSION	74
I. Epidémiologie du carcinome médullaire de la thyroïde	75
1. Fréquence	75
2. Age	76
3. Sexe.....	76
4. Formes cliniques	76
II. ETUDE CLINIQUE.....	79
1. Anamnèse	79
2. Circonstances diagnostiques.....	80
2.1. tumeur thyroïdienne	81
2.2. signes associés.....	82
2.2.1. Syndromes paranéoplasiques	82
2.2.2. Phéochromocytome.....	83
2.2.3. Hyperparathyroïdie	83
2.2.4. Autres manifestations	84
2.3. Les adénopathies cervicales	85
2.4. Les métastases	86

III. ETUDE PARACLINIQUE.....	87
1. La biologie	87
2. cytoponction	92
3. Bilan complémentaire	100
4. Analyse génétique	103
IV. TRAITEMENT :.....	105
1. Traitement chirurgical	105
2. Hormonothérapie post opératoire	108
3. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle	109
4. Traitement de métastase	109
5. Nouvelle approche thérapeutique.....	111
V. Surveillance.....	113
VI. Pronostic	115
1. Clinique	115
2. Biologique.....	116
3. Histologique	117
4. Thérapeutique	119
CONCLUSION	120
RESUMES.....	123
BIBLIOGRAPHIE.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

PTH	: parathormone
CMT	: carcinome médullaire de la thyroïde
HCC	: hyperplasie des cellules C
NEM	: néoplasie endocrinienne multiple
FMCT	: formes familiales isolées de carcinome médullaire de la thyroïde
CT	: calcitonine
PG	: test de stimulation par pentagastrine
ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ADP	: adénopathie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue antérieure montrant la situation et la vascularisation de la glande thyroïde	16
Figure 2 : Vue antérieure du cou montrant La morphologie de la thyroïde	17
[Iconographie du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès]	17
Figure 3 : Schéma d'une coupe transversale passant par C7 montrant les rapports de la thyroïde	20
Figure 4 : vascularisation de la thyroïde.....	21
Figure 5 : schéma anatomique des veines thyroïdiennes	23
Figure 6 : vue antérieure montrant la vascularisation de la thyroïde [Iconographie du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès]	24
Figure 7: compartiment ganglionnaire du cou.....	25
Figure 8 : Vue latérale montrant les nerfs laryngés	26
Figure 9 : schéma illustrant le trajet des nerfs récurrents	28
Figure 10 : coupe histologique de la structure thyroïdienne : follicules (fléché en 1) et septa (fléché en 2)	29
Figure 11 : coupe histologique montrant la structure du follicule	30
Figure 12 : coupe histologique de l'épithélium cubique(1) : épithélium cubique (2) cadre obturant	31
Figure 13 : coupe histologique de l'épithélium cylindrique(1) épithélium cylindrique (2) vésicules de résorption	32
Figure 14 : coupe histologique de follicules actifs et au repos.....	33
Figure 15: schéma du thyrocyte en microscopie optique	34
Figure16 : coupe histologique montrant les cellules C para folliculaires (1) les cadres obturants aux pôles cellulaires apicaux(2)	35

Figure 17 : schéma des cellules C en microscopie électronique	35
Figure 18: coupe histologique de la colloïde : Chaque vésicule thyroïdienne est entourée, par un épithélium simple(1). L'hormone qu'il sécrète s'accumule à l'intérieur de la vésicule(2). C'est ce qu'on appelle la colloïde, de couleur rosée et d'aspect très homogène	36
Figure 19: schéma expliquant la synthèse des hormones thyroïdiennes	38
Figure 20 : Régulation hypothal–amohypophysaire de la sécrétion thyroïdienne [10].	40
Figure 21 : schéma résumant les effets des hormones thyroïdiennes	41
Figure 22 : la régulation de la sécrétion de la calcitonine	42
Figure 23 : coupe histologique du marquage immunohistochimique des cellules C	45
Figure 24 : patiente présentant un goitre nodulaire à gauche [service d'ORL CHU Hassan II de Fès]	81
Figure 25 : cytoponction thyroïdienne avec aspiration	94
Figure 26 : nodule hypoéchogène thyroïdien	96
Figure 27 : microcalcifications intranodulaire	96
Figure 28 : Adénopathie métastatique d'un cancer thyroïdien : aspect arrondi globuleux, hypervascularisation anarchique au sein d'un ganglion métastatique d'un carcinome papillaire.....	97
Figure 29 : cytoponction échographique	97
Figure 30 : Scintigraphie du corps entier. Multiples localisations métastatiques pulmonaires et osseuses d'un cancer thyroïdien	99
Figure 31 : image scannographique montrant des micronodules pulmonaires métastatiques	101
Figure 32 : Métastases osseuses rachidiennes d'un cancer thyroïdien, visualisées à l'imagerie par résonance magnétique (A) et à la scintigraphie (B)	101
Figure 33 : Scanner abdominal avec injection. Foie multinodulaire d'allure secondaire.	

Présence de nombreux nodules hypodenses ne prenant pas le contraste. Ces caractéristiques sont celles de lésions métastatiques hépatiques 102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1: Éléments du diagnostic morphologique différentiel entre les hyperplasies des cellules physiologiques et néoplasiques	48
Tableau 2 : récapitulatif des observations.....	63
Tableau 3: les antécédents	66
Tableau 4 : L'ancienneté d'évolution	67
Tableau 5 : Taille des nodules bien limités à l'examen clinique.....	68
Diagramme 3 : taille des nodules à l'examen clinique.....	68
Tableau 6: Taille des nodules à l'échographie.....	69
Tableau 7 : L'échogénéicité des nodules.....	70
Tableau 8 : classification TIRADS.....	70
Tableau 9: signes de malignité d'un nodule thyroïdien	79
Tableau 10 : résumant les différents syndromes de néoplasie endocrinienne multiple	85
Tableau 11 : Critères échographiques de suspicion de malignité d'un nodule	95
Tableau 12 : Classification pTNM	117
Tableau 13 : facteurs pronostiques	119

LISTE DES DIAGRAMMES

Digramme 1 : répartition selon le sexe	65
Digramme 2 : répartition selon la tranche d'âge	66
Diagramme 3 : taille des nodules à l'examen clinique	68
Digramme 4: Taille des nodules à l'échographié	69
Diagramme 5: répartition des formes cliniques dans la littérature.....	78
Diagramme 6: répartition des formes familiales dans la littérature.....	78

INTRODUCTION

Le carcinome médullaire de la thyroïde est une tumeur maligne rare qui représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens [25]. C'est une tumeur qui se développe aux dépens des cellules C para folliculaires responsables de la sécrétion de la calcitonine. Elle se présente sous deux formes, une forme sporadique et une forme familiale, isolée ou s'intégrant dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) [26].

Le carcinome médullaire se révèle généralement par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou goitre multinodulaire, associés le plus souvent à des adénopathies cervicales. [26]

La calcitonine est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi [51].

L'échographie permet de préciser le siège de la tumeur, les caractéristiques du nodule et permet également de rechercher d'autres anomalies au niveau de la thyroïde et des chaînes ganglionnaires cervicales [35].

Le diagnostic de certitude est porté par l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire [13].

L'évolution locale est dominée par l'envahissement ganglionnaire. Les métastases touchent le plus souvent : le poumon, le foie et l'os [48].

Le traitement de première intention est chirurgical ; une radiothérapie peut être prescrite en adjuvant [89].

Dans ce travail nous présenterons en premier lieu les notions fondamentales anatomiques, physiologiques, histologiques et anatomopathologiques afin de mieux comprendre le carcinome médullaire de la thyroïde.

En deuxième lieu, nous exposerons nos résultats épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette pathologie sur une série de sept malades recensés au sein du service d'ORL du CHU HASSAN II de Fès entre 2011 et 2017, en comparaison avec les données de la littérature.

RAPPELS

I. RAPPELS ANATOMIQUES

La glande thyroïde est une glande impaire médiane appliquée sur la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. Son poids varie de 10 à 60 g, ses dimensions sont en moyenne de 6 cm de largeur ,3 cm de hauteur et 2 à 4 cm d'épaisseur [1].

1. Situation :

La glande thyroïde est située dans la région infra hyoïdienne entre les deux régions carotidiennes en avant de la trachée et du larynx [1] [2].

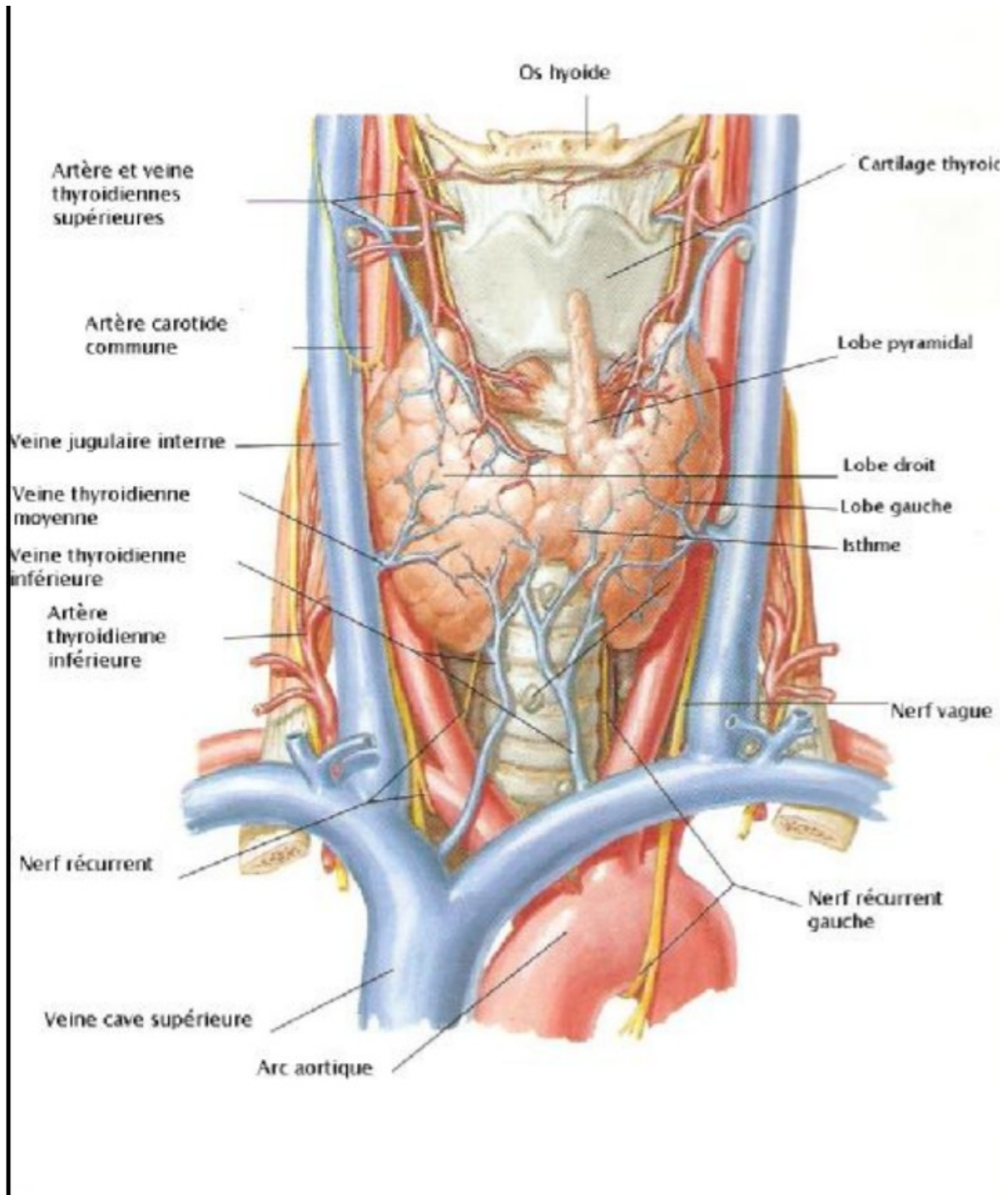


Figure 1 : Vue antérieure montrant la situation et la vascularisation de la glande thyroïde [3]

2. Morphologie :

En vue antérieure, la glande thyroïde ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière.

Elle est composée de deux lobes latéraux, réunis par un isthme médian, qui recouvre la trachée en regard du 2ème, 3ème et 4ème anneau trachéal

Chaque lobe a la forme d'une pyramide triangulaire, à pôle supérieur effilé et à pôle inférieur arrondi.

L'isthme est aplati d'avant en arrière, avec un bord supérieur et un bord inférieur. C'est de son bord supérieur que se détache, à gauche de la ligne médiane en général, un prolongement de longueur variable : le lobe pyramidal ou pyramide de Lalouette [1] [3]

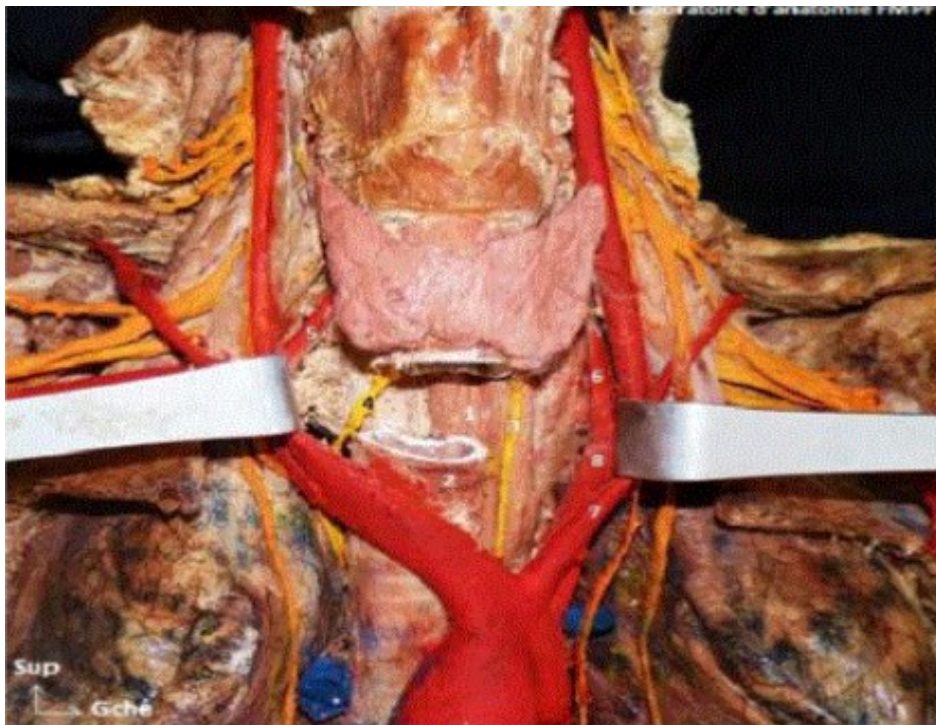


Figure 2 : Vue antérieure du cou montrant La morphologie de la thyroïde

[Iconographie du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès]

La loge thyroïdienne : C'est l'ensemble de la gaine thyroïdienne, la capsule thyroïdienne et des ligaments.

La gaine thyroïdienne : Est une aponévrose propre indépendante de la gaine vasculaire. Dans cette gaine le corps thyroïdien adhère à l'œsophage et surtout à la trachée dont il suit les mouvements lors de la déglutition.

La capsule thyroïdienne : C'est une fibreuse qui adhère intimement au tissu du corps thyroïdien.

Les ligaments : thyro-tracheaux ou ligaments de Gruber.

Ils contribuent à solidariser le corps thyroïde avec la trachée et le larynx et sont au nombre de trois. Le ligament médian de Gruber fixe la face postérieure de l'isthme à la face antérieure de la trachée, et les ligaments latéraux internes de Gruber fixent les lobes latéraux à la trachée [3].

3. Rapports superficiels de la thyroïde

La peau de la face antérieure du cou est doublée par une couche de tissu adipeux plus ou moins abondant et par la partie antérieure du muscle peaucier du cou. Au milieu, apparaît la ligne blanche du cou, verticale, réunion des lames superficielles (aponévrose cervicale superficielle) et pré trachéale (aponévrose cervicale moyenne) du fascia cervical.

Latéralement, la lame superficielle du fascia cervical englobe les veines jugulaires antérieures, puis les muscles sterno-cléido-mastoïdiens. La lame prétrachéale du fascia cervical entoure les deux plans musculaires infra-hyoïdiens par son feuillet superficiel, elle enveloppe en dedans le muscle sterno-cléido-hyoïdien et en dehors le muscle omohyoïdien, tandis que son feuillet profond engaine le muscle sterno-thyroïdien et constitue la paroi antérieure de la loge thyroïdienne. Les bords internes des muscles sterno-hyoïdiens et sternothyroïdiens délimitent le losange de la trachéotomie, centré par la ligne blanche du cou [1] [3].

4. Rapports profonds de la thyroïde

4.1. Rapports des lobes latéraux

La face postéro-latérale: répond au paquet vasculo-nerveux du cou contenu dans la gaine vasculaire du cou, constitué par: La carotide primitive, la jugulaire interne, le vague, les nœuds lymphatiques de la chaîne jugulo-carotidienne.

La face postéro-médiale : La face latérale de la trachée (du premier au cinquième anneau cartilagineux), la face latérale du cartilage cricoïde et la partie inférieure du cartilage thyroïde, l'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx, le nerf récurrent (qui à gauche chemine dans l'angle trachéoœsophagien et à droite sur le bord latéral de l'œsophage)et l'artère thyroïdienne inférieure.

Le pôle supérieur: mince et effilé, répond aux vaisseaux thyroïdiens supérieurs, au nerf laryngé externe et à l'artère laryngée supérieure.

Le pôle inférieur: Les veines thyroïdiennes inférieures [1], [3].

4.2. Rapports de l'isthme

La face postérieure: la face antérieure de la trachée.

Le bord supérieur: émet la pyramide de l'alouette déviée à gauche de la ligne médiane.

Le bord inférieur: distant de 2 à 3 cm de la fourchette sternale [2] [3].

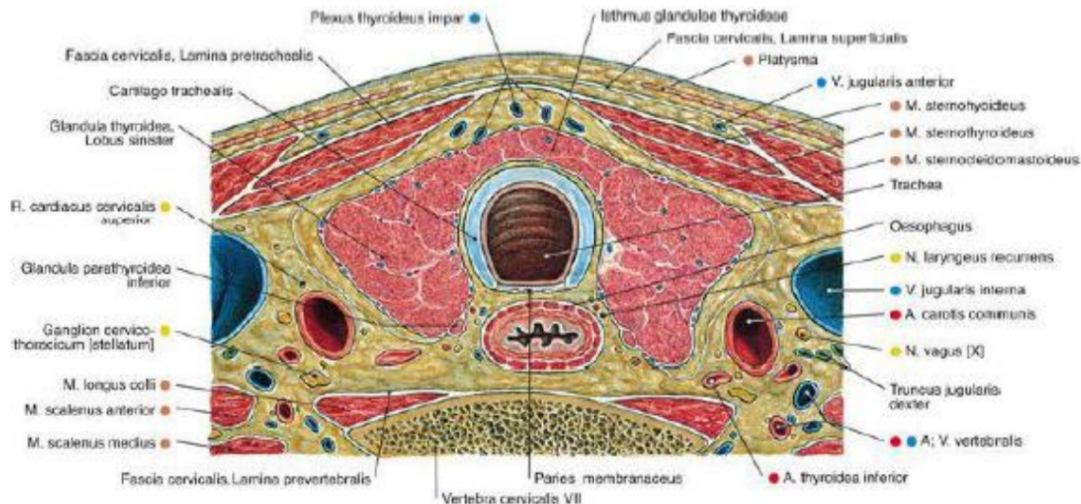


Figure 3 : Schéma d'une coupe transversale passant par C7 montrant les rapports de la thyroïde [3]

5. Vascularisation de la glande thyroïde

Artérielle : La vascularisation artérielle du corps thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures formant les pédicules descendants ; les deux artères thyroïdiennes inférieures formant les pédicules ascendants et une artère thyroïdienne moyenne inconstante [1].

Artère thyroïdienne supérieure : vascularise les deux tiers supérieurs de la glande

Origine : C'est la première branche collatérale de l'artère carotide externe. Elle naît juste après la bifurcation carotidienne.

Trajet : D'abord parallèle à la grande corne de l'os hyoïde, l'artère thyroïdienne supérieure descend ensuite verticalement le long de l'axe viscéral jusqu'au bord céphalique du lobe thyroïdien correspondant.

Terminaison : au contact du pôle supérieur de la thyroïde en donnant ses trois branches terminales : médiale, postérieure et latérale.

Collatérales : les artères laryngées pour les muscles et la muqueuse du larynx [1], [3].

Artère thyroïdienne inférieure : vascularise le tiers inférieur des lobes

Origine: naît du tronc thyroïdicervico-scapulaire, branche collatérale de l'artère sub-clavière.

Trajet: monte verticalement dans le creux sus-claviculaire, devient transversale en passant en arrière du paquet jugulo-carotidien puis se dirige obliquement en haut, en dedans et en avant vers le corps thyroïde.

Terminaison: donne trois branches terminales :

- La branche inférieure : forme avec son homologue l'arcade sous-isthmique.
- La branche interne : se glisse entre la face interne du lobe et l'axe trachéoesophagien.
- La branche postérieure destinée à la face postérieure qui va s'anastomoser avec la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure [1], [3].

Artère thyroïdienne moyenne : Inconstante, née directement de la crosse de l'aorte, elle monte sur la face antérieure de la trachée pour atteindre le bord inférieur de l'isthme [3].

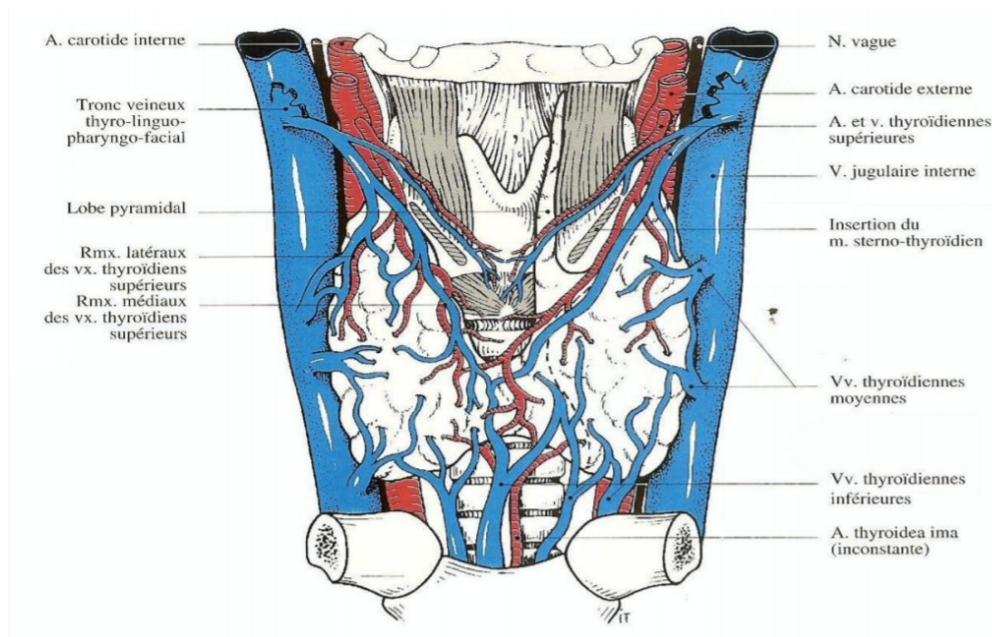


Figure 4 : vascularisation de la thyroïde [4]

Veineuse : Sur le plan veineux, la thyroïde présente trois voies de drainage.

Veines thyroïdiennes supérieures : Elles se dégagent du pôle supérieur du lobe et accompagnent l'artère thyroïdienne supérieure. Elles se jettent dans la veine jugulaire interne, par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial [2].

Veines thyroïdiennes moyennes : Branches très courtes et horizontales, elles naissent de la face postérieure des lobes et se jettent directement dans la veine jugulaire interne [2].

Veines thyroïdiennes inférieures : Elles naissent au pôle inférieur et au bord inférieur de l'isthme. Elles descendent obliquement en bas et en dehors, et se drainent dans la partie inférieure de la veine jugulaire interne ou dans la veine brachio-céphalique [2].

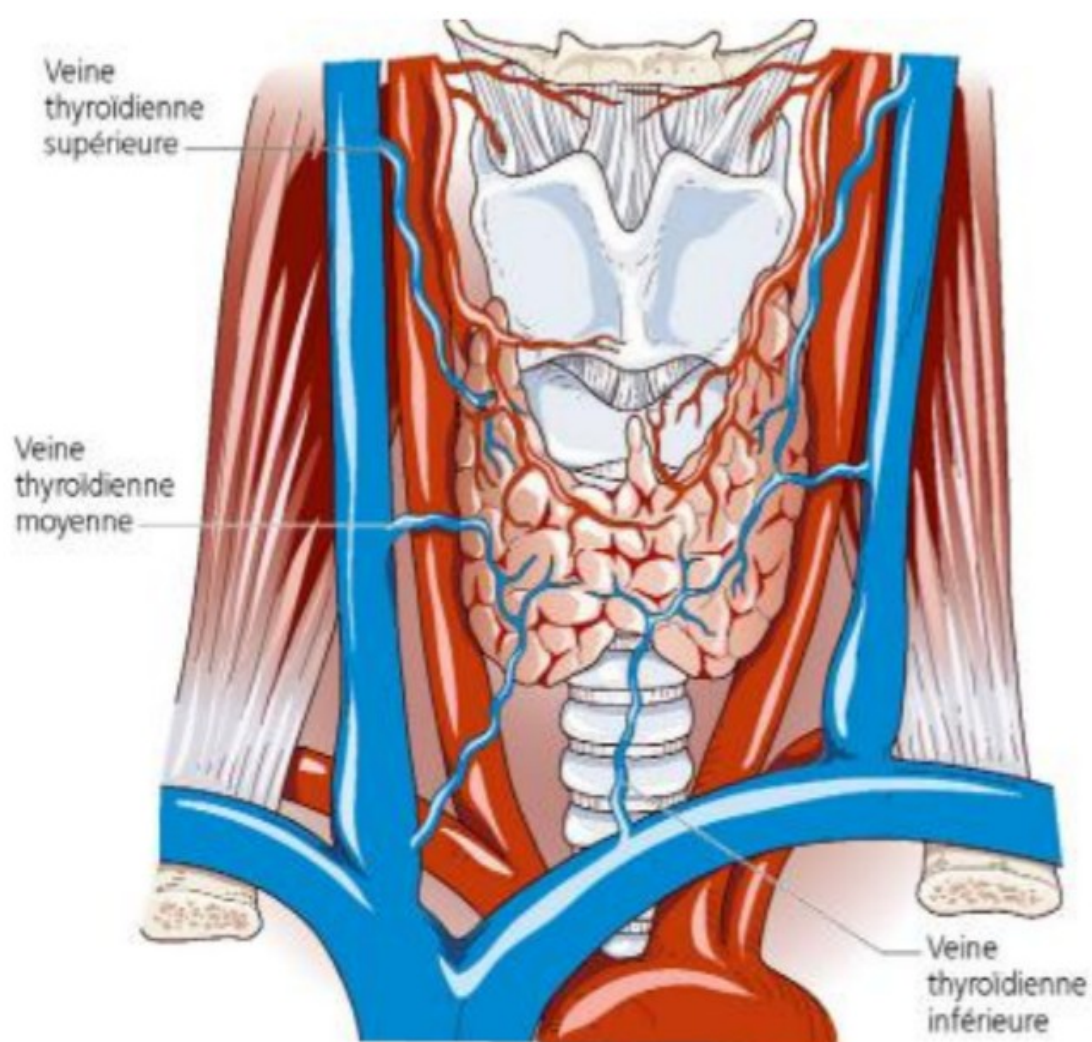


Figure 5 : schéma anatomique des veines thyroïdiennes [5]

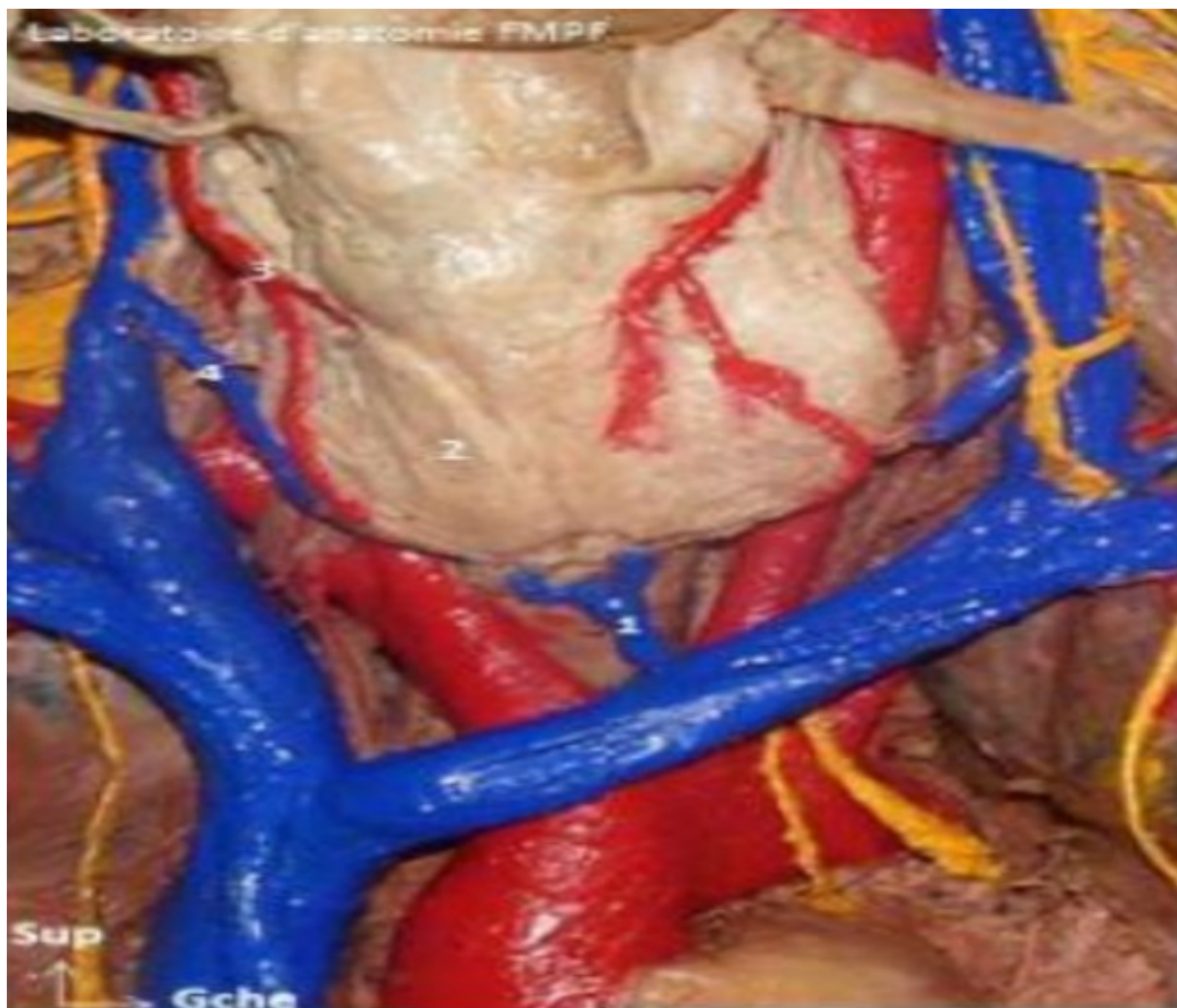


Figure 6 : vue antérieure montrant la vascularisation de la thyroïde [Iconographie du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès]

6. Drainage lymphatique :

Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Deux groupes ganglionnaires principaux sont ainsi individualisés :

- le **compartiment central** comprenant les ganglions sus et sous isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs ;
- le **compartiment latéral** avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

Le drainage lymphatique est caractérisé par son extrême diffusion cervicale et médiastinale [2].

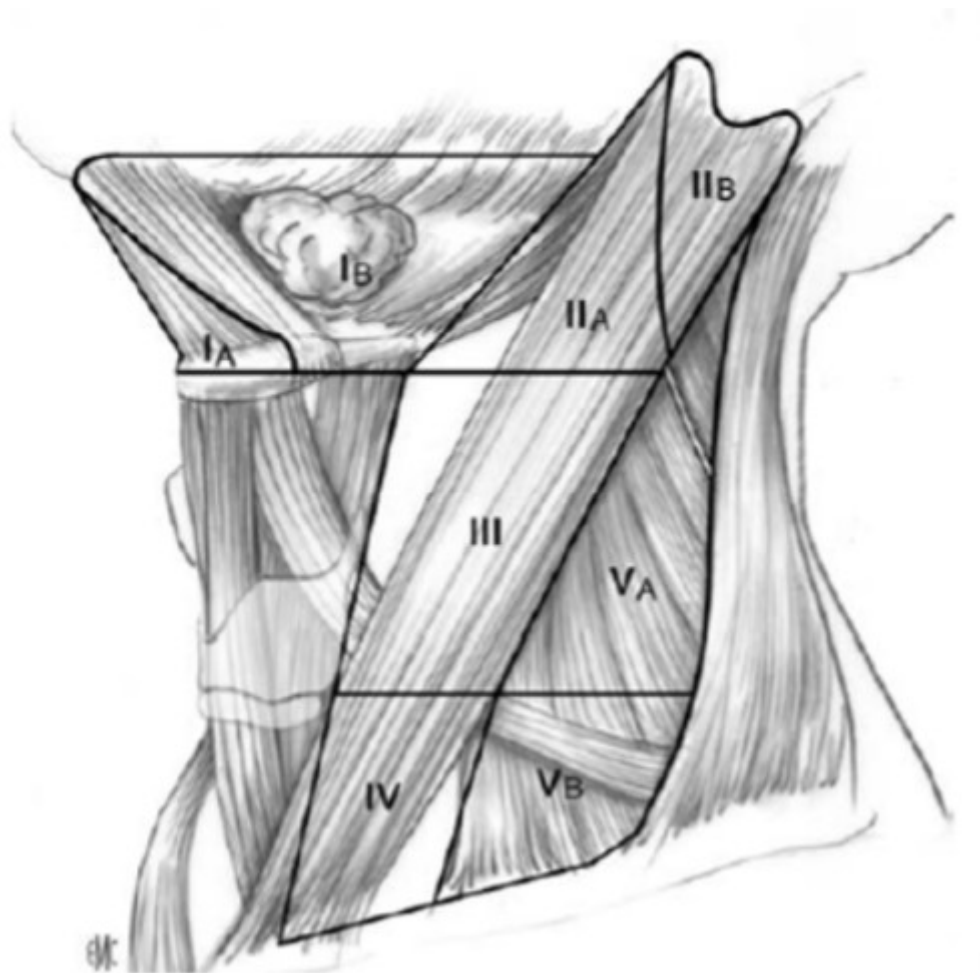


Figure 7: compartiment ganglionnaire du cou [6].

7. Innervation de la glande thyroïde

L'innervation de la thyroïde est réalisée par des filets nerveux d'origine orthosympathique provenant des ganglions cervicaux supérieurs et moyens ainsi que par des nerfs cardiaques et des filets nerveux d'origine parasymphatique provenant des nerfs laryngés supérieurs et laryngés inférieurs[3].

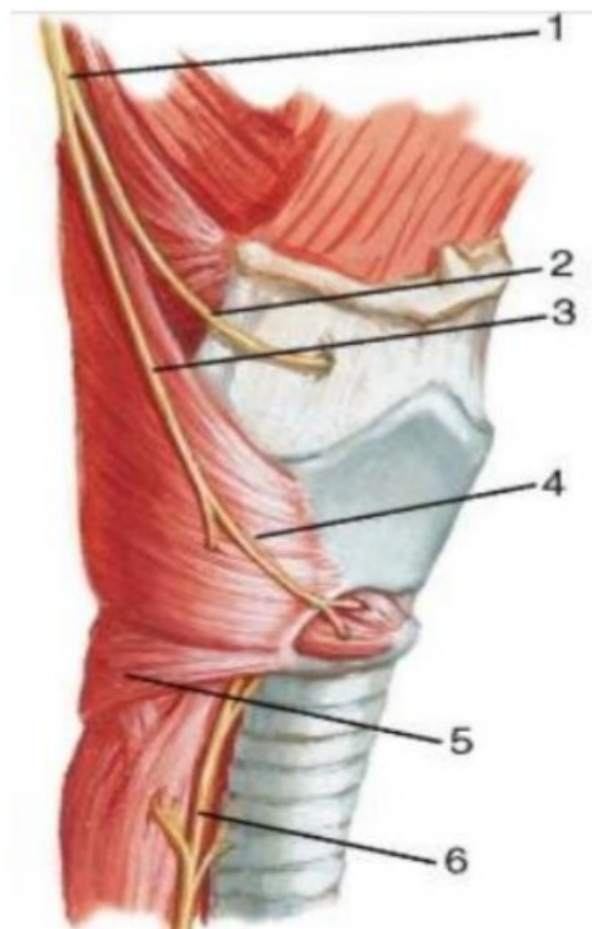


Figure 8 : Vue latérale montrant les nerfs laryngés [3]

1 : Nerf laryngé supérieur ; 2 : Nerf laryngé interne ; 4 : Nerf laryngé externe

5 : Constructeur inférieur du pharynx 6 : Nerf récurrent

Le nerf laryngé supérieur donne une première branche interne qui pénètre dans le larynx à travers la membrane hyo-thyroïdienne. Elle véhicule la sensibilité de la muqueuse laryngée. La branche externe du nerf laryngé supérieur, motrice du muscle crico-thyroïdien, est en relation étroite avec le pédicule laryngé supérieur, cette branche doit être soigneusement identifiée et préservée lors de la ligature de l'artère et de la veine laryngée supérieure [1] [3].

Le nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent (branche du vague)

Le récurrent gauche : naît dans le thorax sous la crosse de l'aorte, puis remonte verticalement dans l'angle trachéo-œsophagien, plaqué sur 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 [1] [3].

Le récurrent droit : il naît du nerf vague dans la région carotidienne, et remonte sous la sous-clavière au contact du dôme pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis 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 [1] [3].

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 (Anse de Galien) [1].

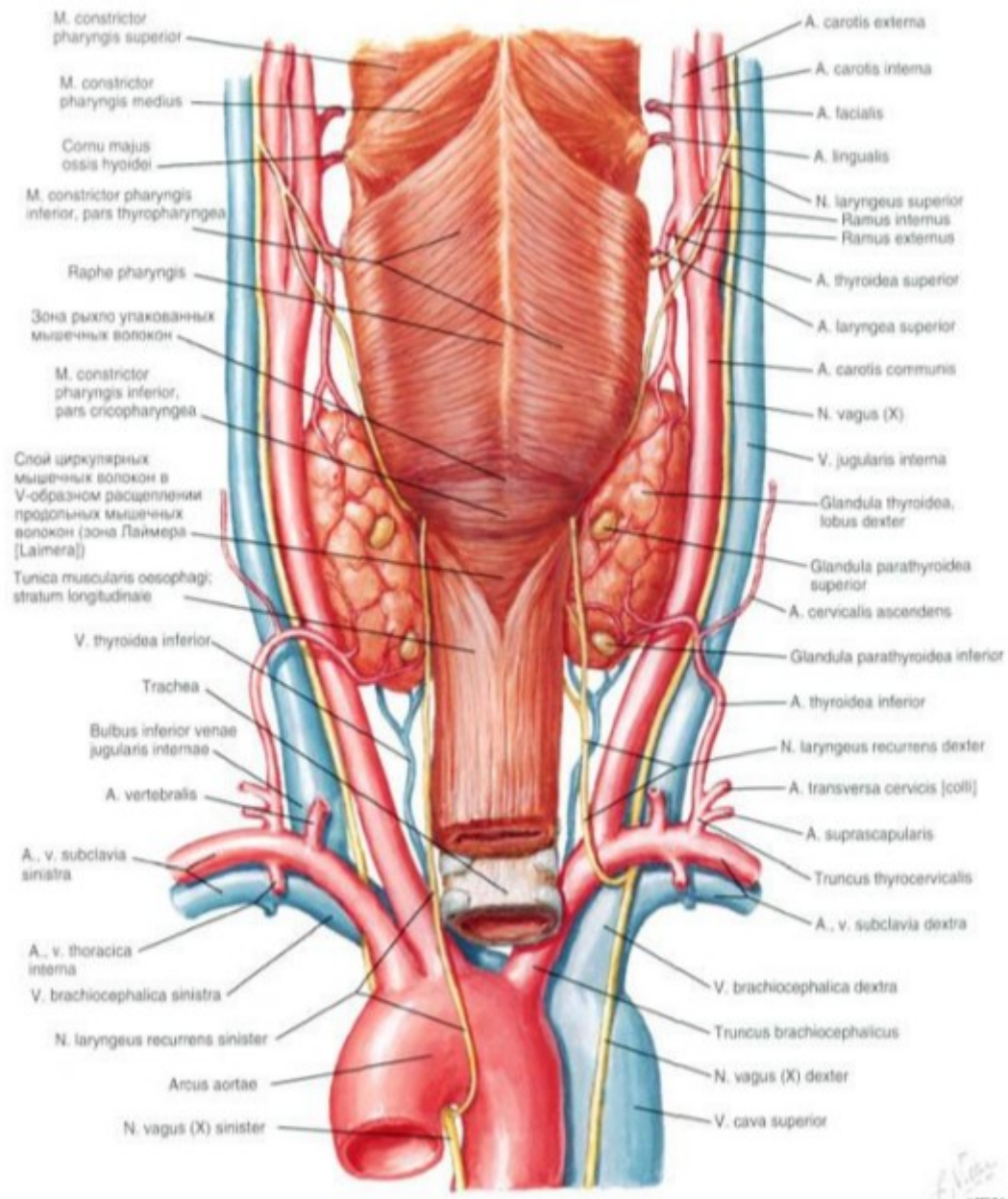


Figure 9 : schéma illustrant le trajet des nerfs récurrents [3]

II. Rappel Histologique

La thyroïde est une glande endocrine formée d'un ensemble d'unités sécrétantes de forme vésiculeuse : les follicules. Ces vésicules sont nombreuses et de taille variable. Elles sont séparées les unes des autres par du tissu conjonctif : Septa, riche en vaisseaux sanguins [7] [8].

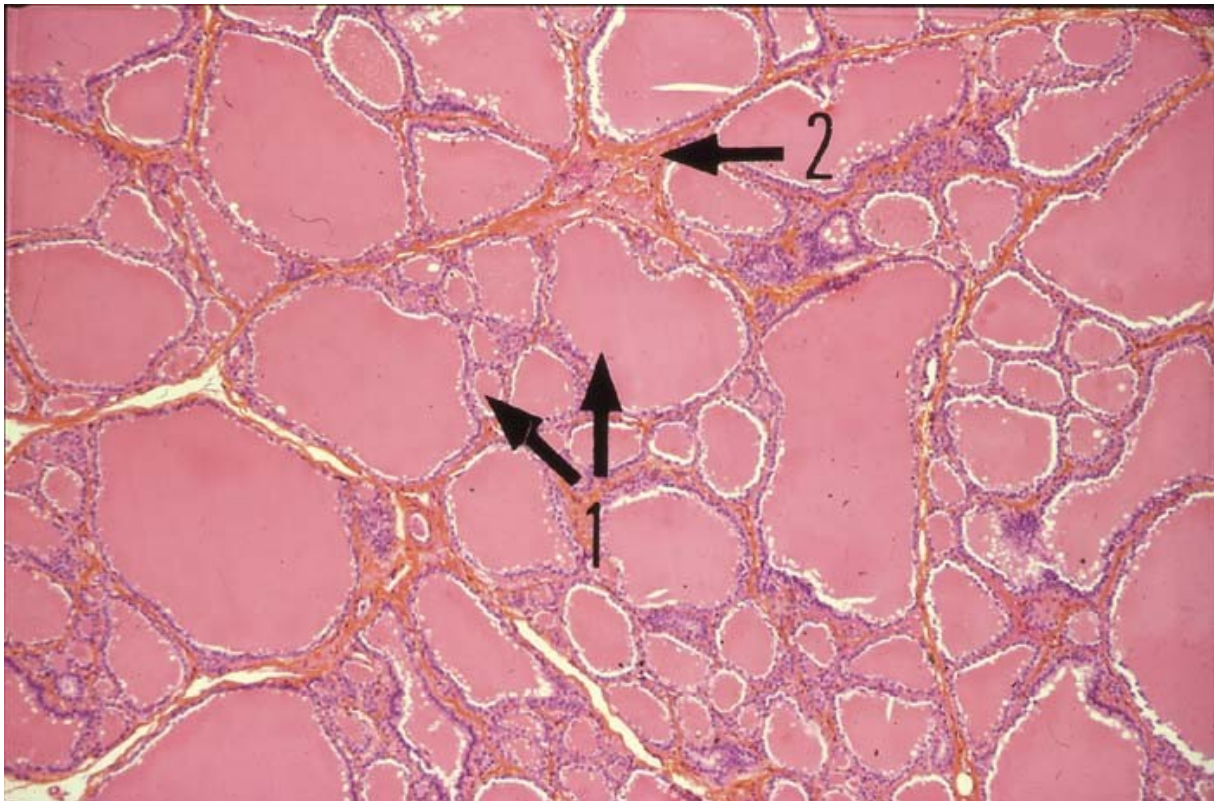


Figure 10 : coupe histologique de la structure thyroïdienne : follicules (fléché en 1) et septa (fléché en 2) [7]

Le follicule thyroïdien : Représente l'unité morpho-fonctionnelle de la thyroïde présentant à décrire une paroi faite de cellules folliculaires et para folliculaires et une cavité centrale renfermant la colloïde [7].

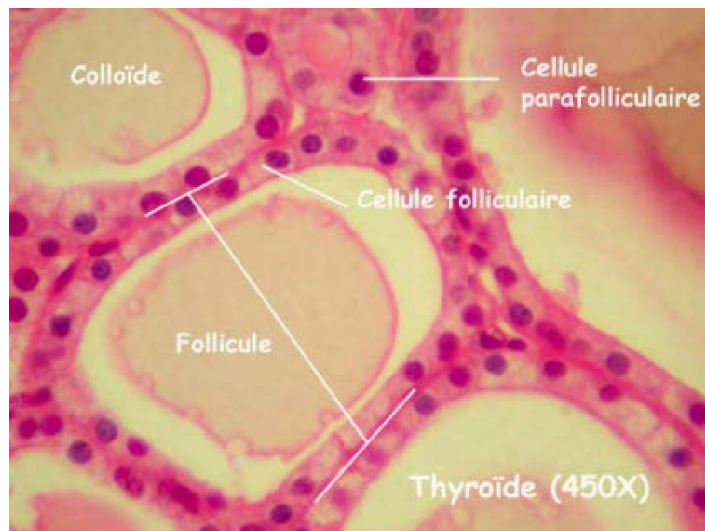


Figure 11 : coupe histologique montrant la structure du follicule [7]

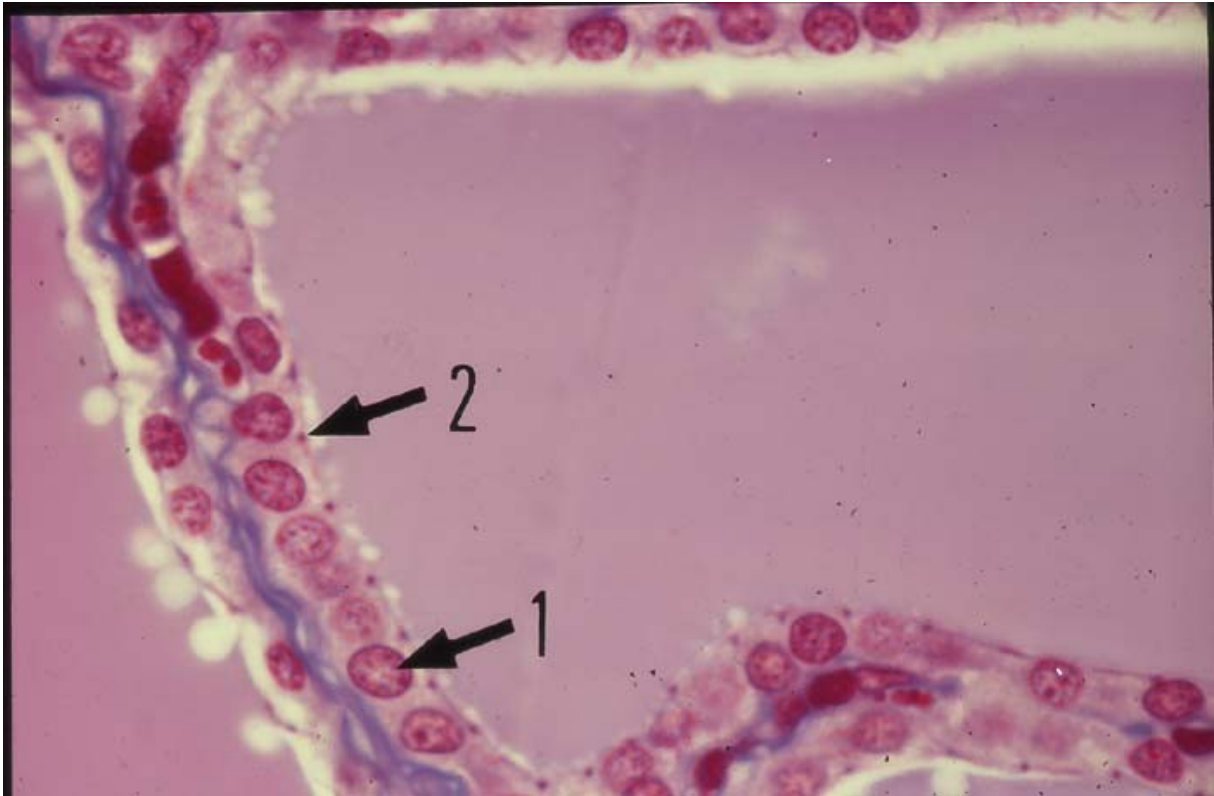
1. La paroi folliculaire

1.1. Cellules folliculaires : Thyrocytes

Elles constituent les cellules principales du follicule avec deux pôles : l'un apical en contact avec la colloïde, l'autre basal au contact des capillaires.

Elles présentent deux types de cellules épithéliales : Celles qui sécrètent l'hormone et la stockent dans la vésicule sont cubiques et celles qui résorbent l'hormone et la font passer vers les vaisseaux sanguins sont cylindriques.

L'épithélium de forme cubique possède un noyau bien arrondi entouré de très peu de cytoplasme. Les cellules cubiques sont celles qui forment l'hormone thyroïdienne, elles captent donc, dans le sang, les différents acides aminés nécessaires puis synthétisent l'hormone et la libèrent dans la vésicule où elle est stockée sous forme de colloïde [7], [8].



**Figure 12 : coupe histologique de l'épithélium cubique(1) : épithélium cubique (2)
cadre obturant [7]**

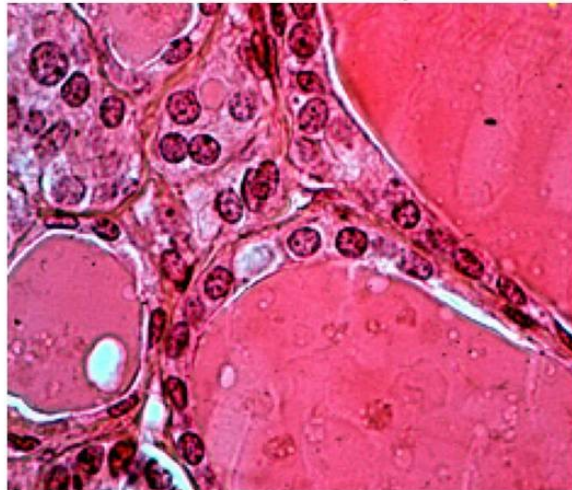
L'épithélium cylindrique où le cytoplasme est plus abondant résorbe la colloïde. A l'inverse de l'épithélium cubique, il fait repasser l'hormone thyroïdienne de la vésicule où elle est stockée vers les vaisseaux sanguins .En face à cet épithélium cylindrique, on observe souvent des vésicules blanches appelées vésicules de résorption [7].



**Figure 13 : coupe histologique de l'épithélium cylindrique(1) épithélium cylindrique (2)
vésicules de résorption [7]**

La hauteur de l'épithélium simple qui borde les vésicules peut varier localement, selon l'état d'activité des cellules. Les cellules au repos sont pavimenteuses. Dans la glande thyroïde active, les follicules sont petits et la quantité de colloïde diminue; les cellules de revêtement sont hautes, reflet d'une synthèse et d'une sécrétion hormonale actives. Des espaces clairs sont perçus aux pôles apicaux des cellules : les vacuoles de résorption. Par contre, les follicules des thyroïdes peu actives sont distendus par la colloïde stockée et les cellules du revêtement sont aplaties contre la membrane basale [7], [8].

follicules au repos



follicules actifs

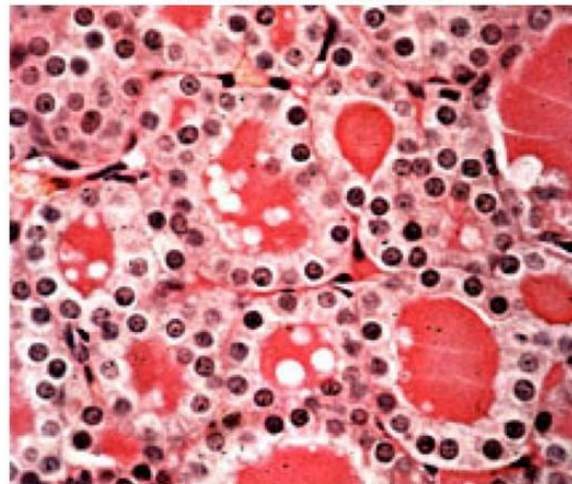


Figure 14 : coupe histologique de follicules actifs et au repos [7]

En microscopie électronique, les thyrocytes possèdent les organites des cellules qui synthétisent des protéines [8] :

- Réticulum endoplasmique développé au pôle basal
- Golgi supra nucléaire, grains de sécrétion
- Nombreux lysosomes au pôle apical
- Microvillosités au niveau membrane apicale
- Système de jonction au pôle apical et de nombreux mitochondries

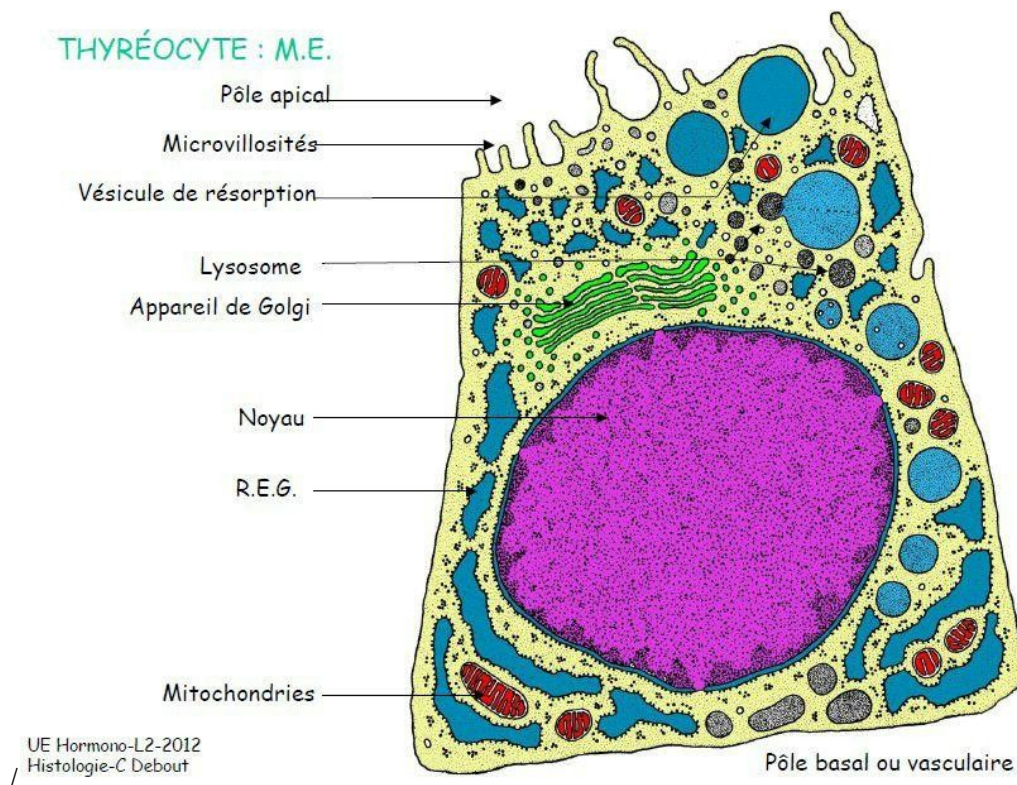


Figure 15: schéma du thyrocyte en microscopie optique [7]

1.2. Cellules para folliculaires : Cellules C

On trouve également un autre type de cellules sécrétrices dans la thyroïde, soit sous forme de cellules isolées parmi les cellules folliculaires, soit sous forme de petits amas dans les espaces inter folliculaires. . Ce sont des cellules globuleuses à noyau excentré. Le cytoplasme est pâle, chromophobe et pauvre en organites. Elles sont plus volumineuses que les thyrocytes et moins colorables et possèdent de nombreux grains de sécrétion denses contenant la calcitonine (hormone polypeptidique) le réticulum endoplasmique rugueux est peu développé, les mitochondries sont abondantes et le corps golgi est volumineux [7].

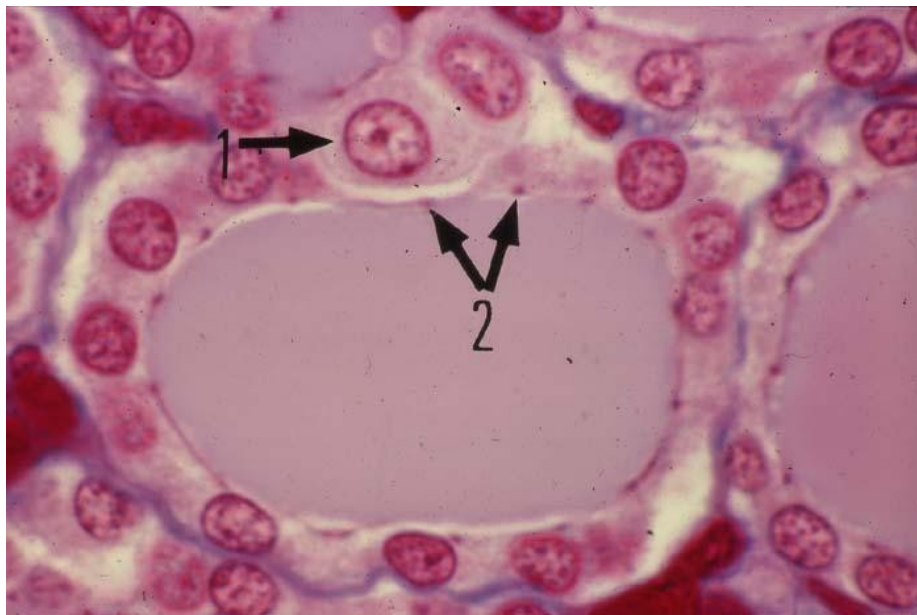


Figure16 : coupe histologique montrant les cellules C para folliculaires (1) les cadres obturants aux pôles cellulaires apicaux(2) [7]

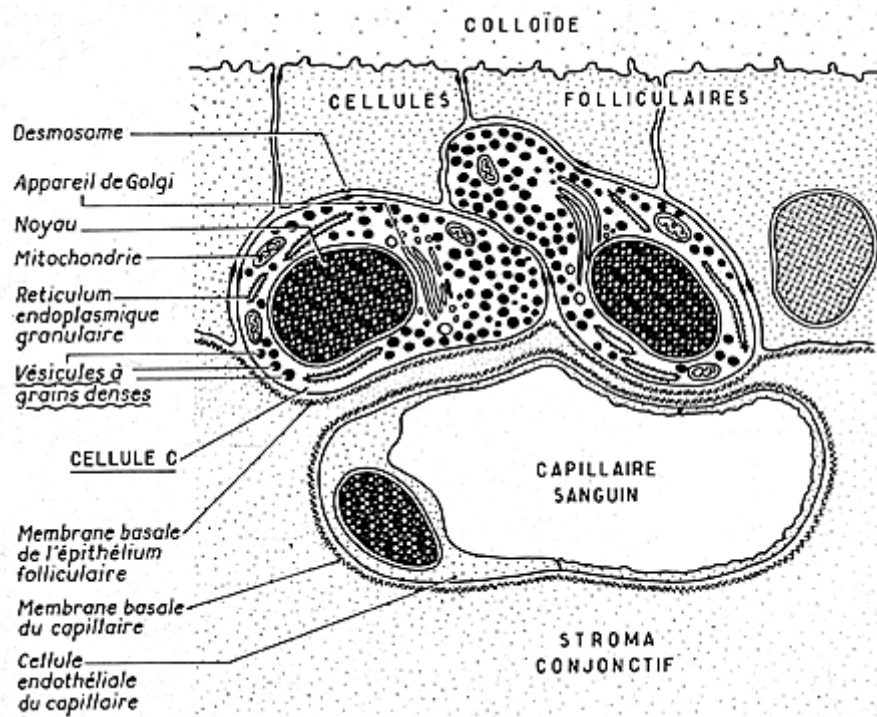


Figure 17 : schéma des cellules C en microscopie électronique [7].

2. la colloïde

La colloïde peut être dense homogène ou granuleuse elle est constituée de 70 % d'une glycoprotéine de 660 000 Da : la thyroglobuline, des protéines iodées et non iodées (30 %). Elle est colorable au PAS. Dans les follicules actifs, la colloïde présente des vacuoles périphériques : les vacuoles de résorption [7].

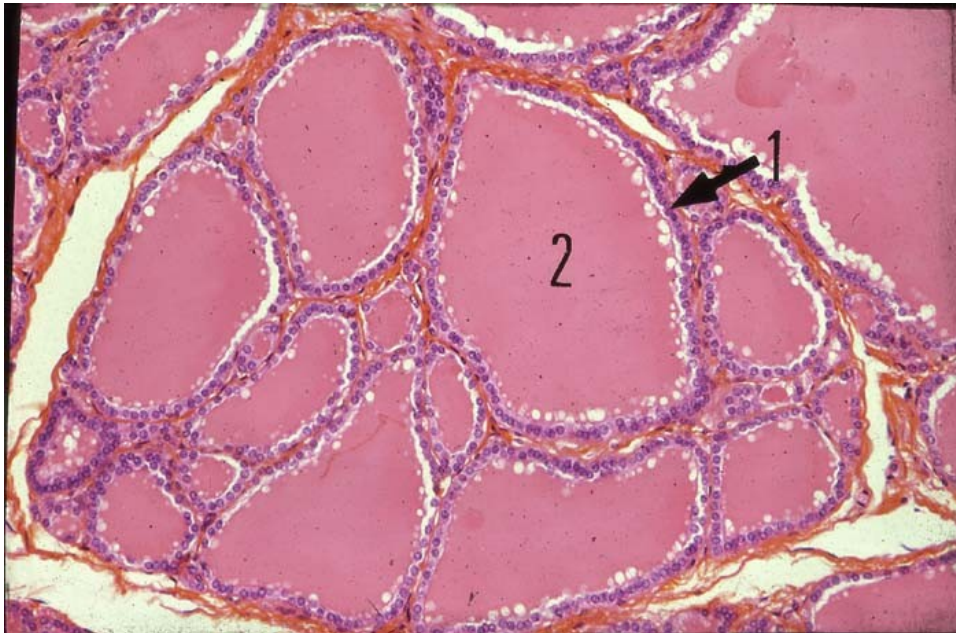


Figure 18: coupe histologique de la colloïde : Chaque vésicule thyroïdienne est entourée, par un épithélium simple(1). L'hormone qu'il sécrète s'accumule à l'intérieur de la vésicule(2). C'est ce qu'on appelle la colloïde, de couleur rosée et d'aspect très homogène [7].

III. Rappel physiologique

Les hormones thyroïdiennes sont des polypeptides iodés qui agissent sur de nombreux organes, ciblent l'activité de presque tous les tissus, contrôlent la synthèse des protéines et le métabolisme énergétique. Leur synthèse par les cellules folliculaires dépend de façon critique de l'apport exogène en iode.

Les cellules para folliculaires synthétisent la calcitonine. La calcitonine est une hormone polypeptidique qui régule, avec l'hormone parathyroïdienne, les taux de calcium sanguin.

1. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Captation de l'iode : le thyrocyte capte activement et de manière saturable l'iodure sanguin grâce à la pompe à iodure NIS (symport Na^+ / I^-) située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins.

Oxydation des iodures : par la thyroperoxydase et leur concentration dans la colloïde.

Synthèse de la thyroglobuline par les cellules folliculaires : sa fraction protéique est synthétisée par les ribosomes, sa glycosylation a lieu dans l'appareil de Golgi puis elle est libérée au niveau du pôle apical par exocytose.

→ Dans la colloïde : incorporation de l'iode à la thyroglobuline sous forme de mono-iodotyrosines (MIT) et de di-iodotyrosine (DIT).

Couplage des radicaux iodotyrosines: les molécules de thyroglobuline iodotyrosylée entrent en contact avec la Thyroperoxydase qui catalyse le couplage des résidus iodotyrosines, entraînant la formation de T3 et T4.

Stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones, pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des apports.

Libération : la colloïde est résorbée dans les cellules folliculaires par pinocytose et forme des gouttelettes de colloïde intra cytoplasmiques.

Les gouttelettes de colloïde vont être internalisées et cheminées vers le pôle basal en subissant des transformations enzymatiques qui vont aboutir à la libération des hormones thyroïdiennes dans les capillaires.

Ces étapes, notamment la libération, sont activées par la TSH ; la sécrétion est freinée par les hormones thyroïdiennes [9].

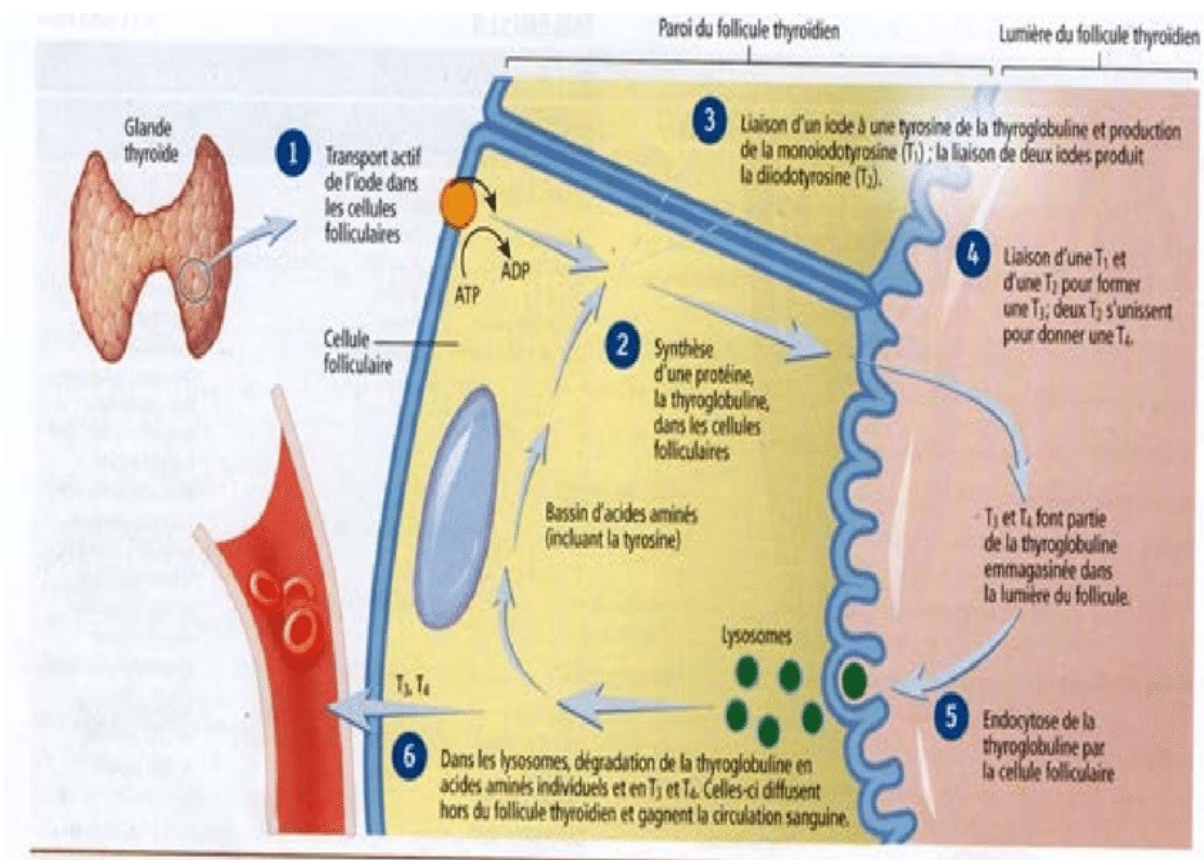


Figure 19: schéma expliquant la synthèse des hormones thyroïdiennes [8]

2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Régulation par l'axe hypothalamus–hypophysaire

La régulation de la fonction thyroïdienne est sous la dépendance de

l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'hypothalamus secrète la TRH qui active la sécrétion de la TSH par l'hypophyse, qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Par un effet de rétrocontrôle négatif, T3 et T4 inhibent à la production de TSH.

La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes:

- captation de l'iode par le thyrocyte
- iodation de la thyroglobuline
- endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline
- libération des hormones thyroïdiennes.

La TSH favorise également la synthèse de la thyroglobuline et stimule la pompe à iode et la thyropéroxydase.

La TSH agit également comme un facteur de croissance pour la thyroïde [8], [9].

Autorégulation thyroïdienne :

- L'iode intervient à forte dose comme inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- Enfin, La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement [5].

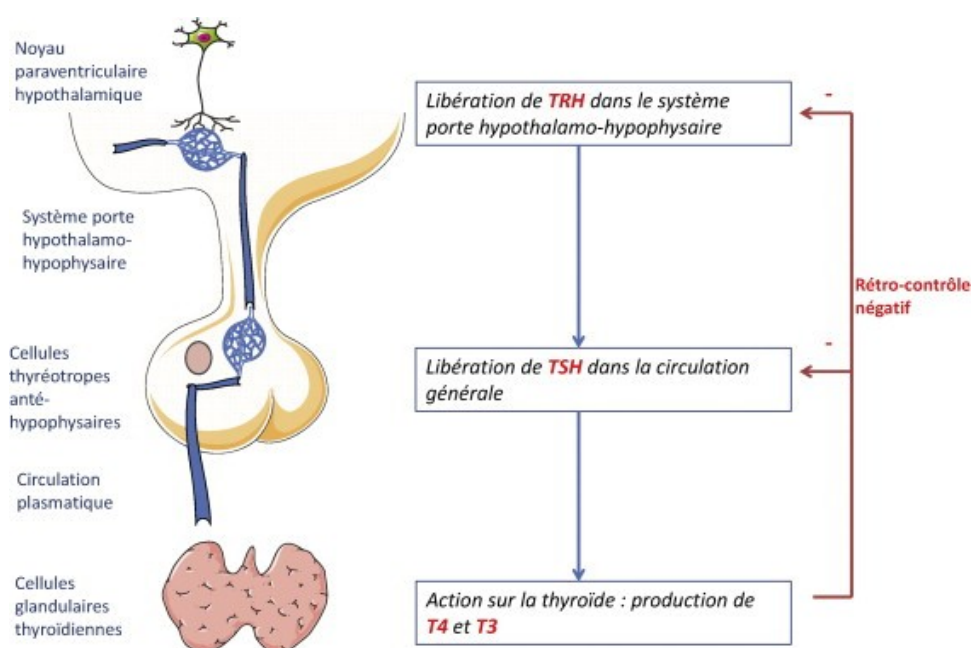


Figure 20 : Régulation hypothal–amohypophysaire de la sécrétion thyroïdienne [10]

3. Effet des hormones thyroïdiennes

La T4 est transformée en T3 dans la circulation générale. La T3 est beaucoup plus puissante que la T4 et semble être la forme métaboliquement active de l'hormone ; elle régule le niveau du métabolisme basal et joue un rôle important dans la croissance et la maturation [9].

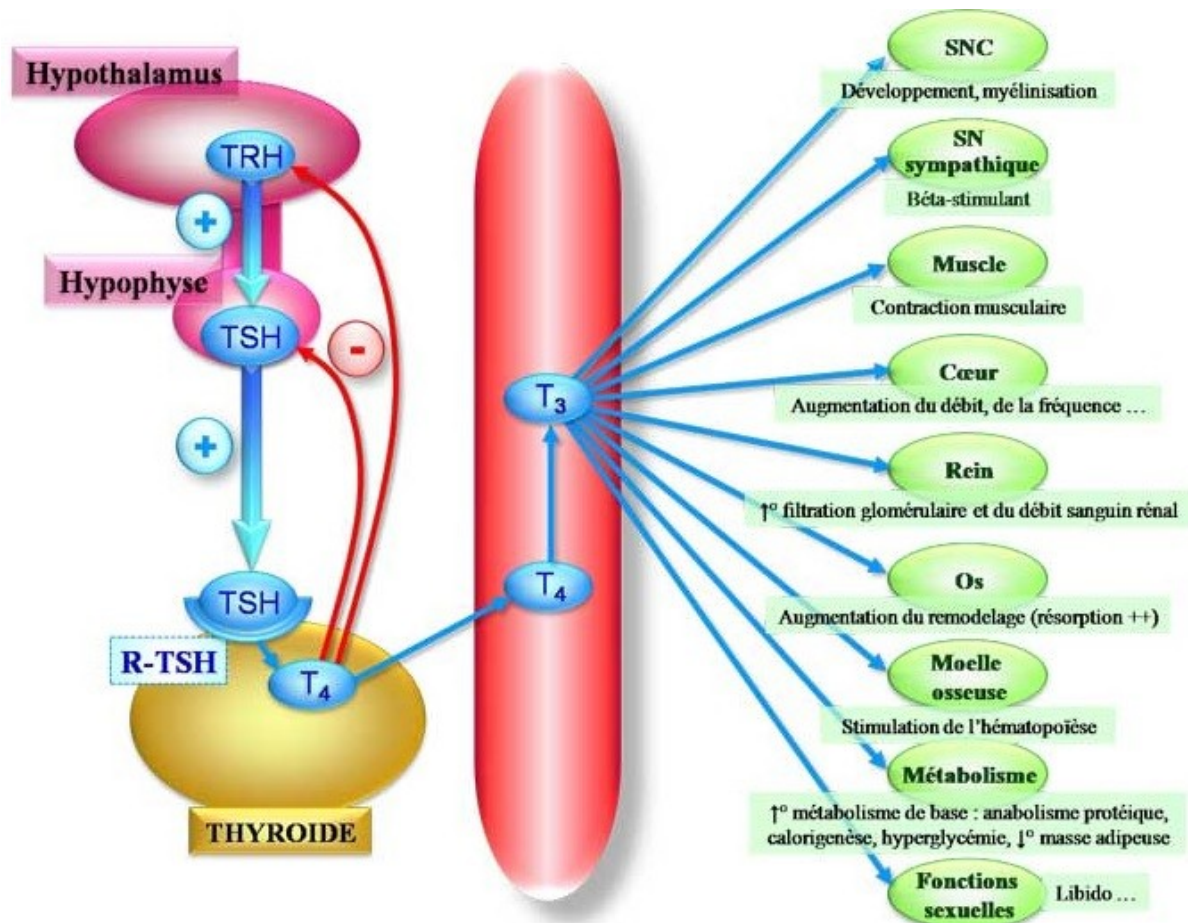


Figure 21 : schéma résumant les effets des hormones thyroïdiennes [10]

4. Synthèse de la calcitonine

La calcitonine, hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde, agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais transitoire, pour diminuer la résorption osseuse. Elle est considérée comme un antagoniste physiologique de la PTH. Son rôle physiologique est d'assurer l'intégrité du squelette osseux et de maintenir une concentration stable de la calcémie.

Sa synthèse est stimulée par une élévation de la calcémie, des catécholamines, du glucagon et par la gastrine, et inhibée par la somatostatine [8].

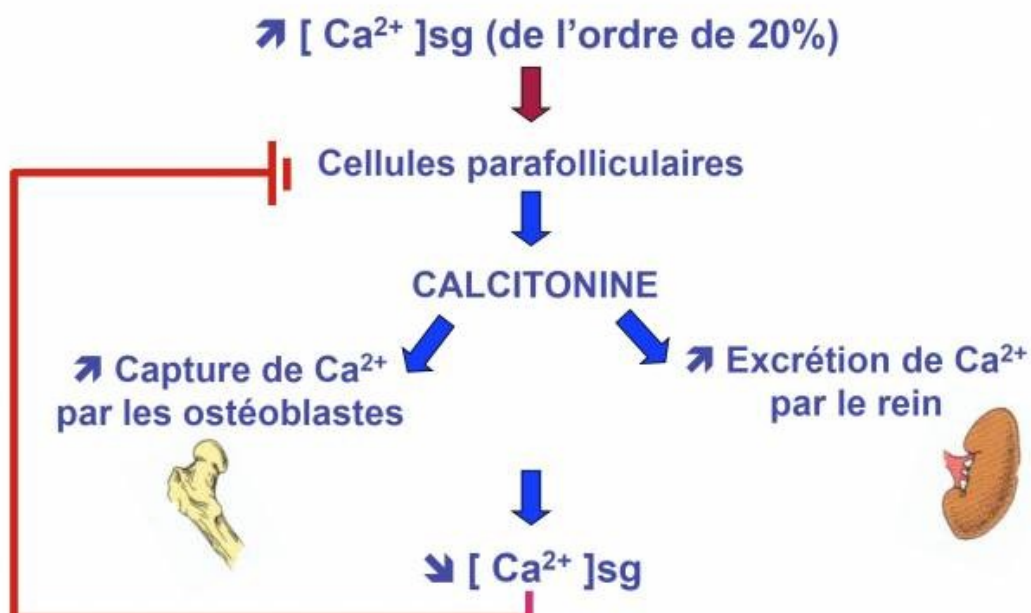


Figure 22 : la régulation de la sécrétion de la calcitonine [10]

5. Effet de la calcitonine

L'effet hypocalcémiant de la calcitonine résulte d'une diminution de la libération de calcium par l'os, du fait de la diminution de la résorption osseuse par les ostéoclastes et accessoirement d'une augmentation de sa fixation par l'os sous l'influence des ostéoblastes. L'effet hypophosphatémiant résulte des mêmes phénomènes. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie sont donc la conséquence de la diminution du catabolisme osseux.

La calcitonine augmente l'élimination urinaire de calcium, de phosphate et de sodium, mais cet effet reste accessoire par rapport à l'effet osseux.

La calcitonine a un effet antalgique et un effet vasodilatateur à l'origine des bouffées de chaleur observées après son injection [9].

IV. Rappel Anatomopathologique

1. Carcinome médullaire de la thyroïde

Définition : tumeur maligne à cellules C.

Deux formes :

- Forme sporadique (70% des cas) : tumeur unique, rarement accompagnée d'hyperplasie des cellules C.
- Forme familiale (30% des cas), isolée ou associée à une néoplasie endocrinienne multiple : tumeurs souvent bilatérales et associées à une hyperplasie des cellules C [11].

Macroscopie :

- Nodule ferme à l'union du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur de la thyroïde
- Blanc jaunâtre
- Bien limité mais non encapsulé [11].

Microscopie :

- Architectures variables : travées, lobules, massifs, pseudo-papilles (pas de vésicules car le CMT ne dérive pas des thyrocytes). [11], [12].
- Cellules rondes, fusiformes, polygonales, petites, grandes.
- Stroma abondant [13].
- cytoplasme granuleux, éosinophile, clair.
- noyau régulier, nucléole petit, mitoses rares parfois les noyaux ont un aspect particulier avec une chromatine « mottée », une certaine basophilie. Il peut exister des cellules multi nucléées [12].
- Dépôts amyloïdes inconstants mais qui aident tout de même au diagnostic (25%) [13].
- Présence de quelques emboles lymphatiques.

- Les remaniements: nécrose et hémorragie sont rares.

On ne retrouve, ni vésicules, ni papilles ; on aura plutôt une architecture de tumeur neuroendocrine.

Immunohistochimie obligatoire pour faire le diagnostic d'un carcinome médullaire mettant en évidence la présence de marqueurs de type neuroendocrine [14].

- Anti-CALCITONINE: positif dans 100% des cas, marquage nécessaire, suffisant et obligatoire
- Anti- ACE: positif 90%.
- Anti-Chromogranine: positivité 100%, permet d'orienter diagnostic
- Anti-thyroglobuline : négatif (le CMT ne dérive pas des thyrocytes et présence de preuve en faveur de la séquestration de la protéine TG par la prolifération de cellules C).
- Anti-TTF1 : positif, marqueur des cellules d'origine thyroïdienne et pulmonaire et marque à la fois les thyrocytes et les cellules C [14].

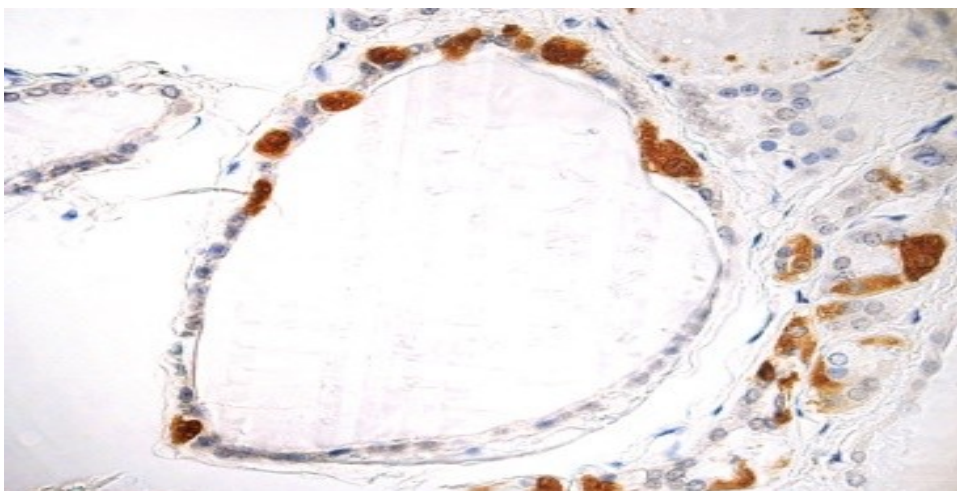


Figure 23 : coupe histologique du marquage immunohistochimique des cellules C

[7]

Histochimie:

- Grimelius: Présence de granulations cytoplasmiques noirâtres.
- Positivité du Rouge Congo avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée spécifique de la substance amyloïde à la microscopie.
- Bleu Alcian positif dans 40-50% des cas.

2. Hyperplasie des cellules C

L'HCC correspond à une augmentation du nombre des cellules C (présentes à la jonction du tiers moyen et supérieur des lobes) intra thyroïdiennes. Il existe d'importantes variations du nombre de ces cellules en fonction de l'âge et du sexe. Il y aurait, à l'état normal, de 2 à 10 cellules C par champ à faible grossissement dans les zones d'intérêt [15].

Une HCC est admise s'il existe, à un faible grossissement, dans les zones de plus grande densité des cellules C :

- 50 cellules C par champ,
- trois champs de plus de 50 cellules C ou
- plus de 40 cellules C/cm² [16].

L'HCC a pendant longtemps été assimilée à un état précancéreux et correspond à la première anomalie histologique constatée au cours des cancers médullaires génétiquement déterminés ; qui évolue ensuite vers le microcarcinome, le plus souvent multifocal puis vers le CMT macroscopiques et métastases [17].

Avec les années, de multiples études et constatations ont démontré que l'HCC peut :

- être présente à l'état physiologique : lors d'une autopsie réalisée chez une grande population sans troubles thyroïdiens, l'hyperplasie des cellules C a été observée chez 33% des glandes thyroïdiennes deux fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes [18].
- accompagner d'autres pathologies thyroïdiennes : thyroïdite lymphocytaire 20% [19], les tumeurs thyroïdiennes surtout malignes, en cas d'insuffisance rénale ou de prise médicamenteuse.

La question qui se pose : peut-on distinguer les HCC néoplasiques des HCC physiologiques ou associées à d'autres pathologies ?

D'après Gyetant [19] il n'y a aucune différence morphologiques qui permet de distinguer l'HCC physiologique et néoplasique sauf en cas de présence d'un CMT bilatéral associé qui reste le meilleur marqueur du CMT familial.

Par contre, certains auteurs américains [20] admettent que l'HCC est néoplasique lorsqu'elle est suffisamment importante pour être identifiée sur des colorations standards et dénie aux HCC détectées par immunodétection sur coupes histologiques toute valeur prédictive d'une HCC liée à un CMT héréditaire.

Certains auteurs ont pensé trouver un marqueur discriminant les HCC liées au CMT en utilisant un anticorps dirigé contre une forme d'acide poly sialique (polySia) associée à une molécule d'adhésion de type neural-cell adhesion molecule (N-CAM) [21]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres équipes.

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

HCC néoplasique = carcinome in situ	HCC physiologique
Visible en HPS	Invisible en HPS
Architecture nodulaire	Architecture focale ou diffuse
Présence d'atypies cellulaires	Pas d'atypies cellulaires
Un ou plusieurs CMT associés	Pas de CMT associé

3. Examen extemporané :

L'examen extemporané (EE) est un examen à la fois macroscopique et microscopique, rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé durant l'intervention chirurgicale, dont les résultats immédiats permettent au chirurgien de choisir l'étendue de son geste pour assurer une chirurgie optimale qui évitera au patient une réintervention ou une chirurgie initiale trop importante [22] [23].

Le diagnostic est fait correctement dès ce temps opératoire dans 88 à 100 % des cas. 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 [24].

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée au sein du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès. Cette étude s'est étalée sur une période de 7 ans allant de janvier 2011 à décembre 2017.

II. ECHANTILLON

Un échantillon de 7 cas a été colligé au service de service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès. Etaient inclus dans notre étude tout patient sans distinction d'âge et de sexe présentant un cancer médullaire de la thyroïde, avec un dossier conforme. Etaient exclus tous les cas dont l'examen anatomopathologique est non concluant et tous les dossiers inexploitable.

III. RECUEIL DES DONNEES

Les données ont été recueillies selon une fiche de collecte de données (fiche d'exploitation), les informations recueillies ont été classées en 4 groupes :

- les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, lieu de résidence)
- les aspects cliniques (motifs de consultation, histoire de la maladie, les données cliniques et paracliniques).
- les aspects anatomo-pathologiques (nature et type histologique)
- les aspects thérapeutiques (traitement chirurgical, traitement médical post opératoire, radiothérapie et suites opératoires)

Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques ont été obtenues grâce à l'exploitation des dossiers cliniques des malades. Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

Ces données ont fait l'objet d'une exploitation informatique par le biais d'EXCEL, ce qui nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le chapitre suivant.

IV. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est d'exposer nos résultats épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette pathologie et de les comparer avec les données de la littérature

V. LA FICHE D'EXPLOITATION

IDENTITE
N° d'ordre :/. Sexe : masculin : <input type="checkbox"/> féminin : <input type="checkbox"/>
Age : en année
Profession : Origine :
ATCD
Irradiation cervicale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
ATCD de pathologie thyroïdienne oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
ATCD de pathologie surrénalienne et parathyroïdienne oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Cas similaires dans la famille oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
ATCD médicaux :
Cardiopathie : <input type="checkbox"/> Tuberculose : <input type="checkbox"/>
Diabète : <input type="checkbox"/> HTA : <input type="checkbox"/>
ATCD chirurgicaux :
HISTOIRE NATURELLE
Début : 0-6 mois : <input type="checkbox"/> 6-12 mois : <input type="checkbox"/> 12-24 mois : <input type="checkbox"/> > 24 mois : <input type="checkbox"/>
Dysphonie : <input type="checkbox"/> Dyspnée : <input type="checkbox"/> Dysphagie : <input type="checkbox"/>
Céphalée : <input type="checkbox"/> sueur : <input type="checkbox"/> palpitations : <input type="checkbox"/>
Diarrhée motrice : <input type="checkbox"/> flush : <input type="checkbox"/> Autres signes :
EXAMEN CLINIQUE
Nodule bien limité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> unilatéral <input type="checkbox"/> bilatéral
Taille : < 2cm <input type="checkbox"/> 2-4 cm <input type="checkbox"/> >4 cm <input type="checkbox"/>
Goitre multinodulaire bosselé : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non / Grosse masse fixe : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Douleur : <input type="checkbox"/> consistance dure : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Adénopathies cervicales : <input type="checkbox"/> Hépatomégalie : <input type="checkbox"/>

LID : Paralysie récurrentielle: Droite : Gauche :

ECHOGRAPHIE

Nodule : Unique : Multiples :

Siège : Droit : Gauche :

Taille : < 2cm 2-4 cm >4 cm

Hypertrophie diffuse multinodulaire : oui non

Echogénéicité :

Hypoéchogène : Hypoéchogène calcifié : Hétérogène calcifié :

Hétérogène non calcifié : Homogène isoéchogène: Homogène hyperéchogène:

Classification TIRADS : TIRADS 3 TIRADS 4 TIRADS 5

EXTENSION

Echographie cervicale : ADP s cervicales oui non

TDM thoracique : métastase pulmonaire oui non / déviation trachéale : oui non

Echo/IRM abdominale :

Métastase hépatique : oui non / Phéochromocytome : oui non

Scintigraphie osseuse : métastase osseuse oui non

BIOLOGIE

Calcitonine : normal : augmentée :

ACE : normal : augmenté :

PTH /Calcémie : normal : augmenté :

Catécholamines plasmatiques ou urinaires : normal augmenté :

Bilan thyroïdien : normal perturbé

TRAITEMENT**Chirurgie tumorale :**Thyroïdectomie subtotale : Thyroïdectomie totale : Examen extemporané : Oui Non Positif Négatif **Chirurgie ganglionnaire : Curage ganglionnaire :**Recurrentiel : Oui Non Latero_cervical : oui Non Unilatéral bilatéral Radiothérapie adjuvante : Oui Non Médical post opératoire : LT4 : Calcium : LT4+ Calcium

Autres :

COMPLICATIONSHématome : Infection : Fistule : Paralysie récurrentielle : Oui Non : Unilatéral : Bilatéral : trachéotomie : Hypocalcémie : <50 50-60 : 60-70 : 70-80 : **SUIVI**Recul : <6mois: 6-12mois: 12-18mois: 18-24mois: sup à 24mois : **Evolution :**Bien portant : Stabilisation des lésions antérieures : Récidive tumorale : Récidive ganglionnaire: Décès:

RESULTATS

Observations

Patient numéro 1 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 46 ans ayant comme antécédent une istholobectomie droite depuis 2 mois. Admise pour complément de prise en charge d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

L'examen clinique initial a objectivé un nodule thyroïdien droit mesurant cinq centimètre environ. Le reste de l'examen somatique était sans particularités. L'échographie cervicale a mis en évidence un nodule hypoéchogène de 44 mm du lobe droit, classé TIRADS 3. La patiente a bénéficié d'une isthmolobectomie droite dont l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

Un dosage de calcitonine réalisé en postopératoire est revenu normal.

Au bilan d'extension aucune lésion à distance n'a été détectée.

La patiente a bénéficié d'une reprise chirurgicale avec isthmo-lobectomie gauche sans curage ganglionnaire ni radiothérapie postopératoire associés.

Durant un suivi de neuf mois la patiente n'a pas présenté de récurrence tumorale ou ganglionnaire.

Patient numéro 2 :

Il s'agit d'un patient âgé de 45ans, ayant comme antécédents une isthmolobectomie droite en 1990 non documentée, une biopsie d'adénopathie cervicale en faveur de métastase de carcinome médullaire de la thyroïde en 2011.

Admis pour complément de prise en charge de carcinome médullaire de la thyroïde.

L'examen clinique cervical trouve un nodule polaire gauche de trois centimètres avec adénopathies spinales suspectes. Le reste de l'examen est sans particularités.

L'échographie cervicale a objectivé un nodule hypoéchogène de deux centimètres du lobe gauche classé TIRADS 5 avec présence d'adénopathies cervicales suspectes.

Au bilan biologique la calcitonine était très élevée à 3300pg/ml. Le bilan d'extension a mis en évidence un envahissement locorégional œsophagien avec la présence d'adénopathies cervicales et de la chaîne médiastinale supérieure ainsi que des micronodules pulmonaires.

Le patient a été adressé en oncologie où il a bénéficié de six cures de chimiothérapie avec stabilisation de ses lésions métastatiques.

Le patient a ensuite bénéficié d'une isthmolibectomie gauche avec curage ganglionnaire et d'une exérèse de l'envahissement œsophagien. Une radiothérapie adjuvante a été indiquée.

Le patient a été suivi pendant une période de 18mois au cours de laquelle on note une stabilisation des lésions pulmonaires et médiastinales.

Patient numéro 3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 34 ans, sans antécédents pathologiques notables, admise pour prise en charge d'un goitre compressif.

L'examen clinique trouve un goitre compressif avec présence de dysphonie. Le reste de l'examen clinique est sans particularités. L'échographie cervicale a mis en évidence un goitre nodulaire avec présence de quatre nodules hypoéchogènes; la plus grande lésion à droite mesure 17mm et la plus grande à gauche mesure 42mm; les quatre lésions sont classées TIRADS 3.

La patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Le diagnostic de carcinome médullaire de la thyroïde a été retenu sur examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La calcitonine mesurée en postopératoire était de 913pg/ml. Le bilan d'extension a montré la présence d'adénopathies médiastinales sans métastases à distance.

La patiente a été adressée au service de radiothérapie puis perdue de vue.

Patient numéro 4 :

Il s'agit d'un patient âgé de 53 ans, sans antécédents pathologiques notables. Admis pour prise en charge d'un goitre multinodulaire. L'examen clinique cervical objective un goitre multinodulaire avec présence d'adénopathies cervicales associées. Le reste de l'examen clinique est sans particularités. À l'échographie cervicale, la glande thyroïde est augmentée de taille avec présence d'un nodule thyroïdien gauche hypoéchogène mesurant 29mm classé TIRADS 4 et de deux nodules hyperéchogènes, l'un droit mesurant 10mm, l'autre gauche mesurant 25mm, classés TIRADS 5 ; avec présence d'adénopathies suspectes.

Au bilan biologique la calcitonine est élevée à 2000pg/ml. Le bilan d'extension montre la présence d'adénopathies laterocervicales métastatiques bilatérales sans métastases à distance associées.

L'indication chirurgicale a été posée; au cours du geste chirurgical, un examen extemporané a été réalisé revenant en faveur d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Le patient a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire.

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de carcinome médullaire de la thyroïde. Le patient a été adressé en radiothérapie.

Le patient a été suivi pendant 10 mois puis perdu de vue

Patient numéro 5 :

Il s'agit d'un patient âgé de 32 ans, opéré pour phéochromocytome bilatéral depuis 15 jours, admis pour prise en charge pour goitre multinodulaire .L'examen clinique trouve un goitre multinodulaire avec adénopathie jugulo-carotidienne palpable. Le reste de l'examen somatique est sans particularités. L'échographie cervicale montre un goitre nodulaire avec présence de deux nodules lobaires droits, l'un mesurant 15mm l'autre 18mm, hypoéchogènes à contours irréguliers, classés TIRADS 5 ; avec présence d'adénopathie jugulo-carotidienne droite. La calcitonine est à 3040 pg/ml. Le bilan d'extension montre des adénopathies laterocervicales suspectes sans métastases à distance associées.

Le patient a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire. L'examen anatomopathologique est revenu en faveur de carcinome médullaire de la thyroïde et la patiente a été adressée pour radiothérapie adjuvante.

Sur une période de 12mois, l'évolution a été favorable sans récurrence tumorale ou ganglionnaire détectée.

Patient numéro 6 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 35 ans, opérée pour phéochromocytome bilatéral. Admise pour prise en charge de nodules thyroïdiens. L'examen clinique trouve un nodule polaire supérieur droit mesurant un centimètre et un nodule isthmo-lobaire mesurant quatre centimètres environ .Le reste de l'examen somatique est sans particularités. A l'échographie cervicale la glande thyroïde est de taille normale, d'échostructure hétérogène; siège de lésions nodulaires, une à droite de 7mm et une à gauche de 35mm, hypoéchogènes contenant des calcifications ; classés TIRADS 4. La calcitonine est élevée à 237 pg/ml. Le bilan d'extension trouve des micronodules parenchymateux pulmonaires.

La patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire, l'examen anatomopathologique est revenu en faveur de carcinome médullaire de la thyroïde; et la patiente a été adressée pour radiothérapie adjuvante.

La patiente a été suivie pendant 10 mois puis perdue de vue.

Patient numéro 7 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 71 ans, sans antécédent pathologique notable. Admise pour prise en charge d'un goitre plongeant.

L'examen clinique trouve un goitre plongeant avec présence de signes compressifs à type de dysphonie. Le reste de l'examen somatique était sans particularités. Le scanner cervical a mis en évidence un goitre plongeant du côté droit jusqu'au médiastin moyen en regard de D 6 avec refoulement des vaisseaux .La patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec découverte peropératoire d'une masse dure et fixe au niveau de la région carotidienne. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est revenu en faveur de carcinome médullaire de la thyroïde.

Un dosage post opératoire de calcitonine a été réalisé revenant très élevé à 2660 pg/ml. Au bilan d'extension aucun signe de dissémination métastatique n'a été détecté. La TDM C+ a mis en évidence la présence d'une lésion faisant évoquer un angiosarcome de la jugulaire interne droite, du tronc veineux brachiocéphalique et de la veine cave supérieure.

La patiente a été jugée inopérable et a été adressée à la radiothérapie

La patiente a été suivie pendant 2 mois puis perdue de vue

Tableau 2 : récapitulatif des observations

	1	2	3	4	5	6	7
Age	46 ans	45ans	34 ans	53 ans	32 ans	35 ans	71 ans
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Féminin	Féminin
ATCD	Isthmo-lobectomie droite	Isthmo-lobectomie droite	Rien à signaler	Rien à signaler	Opéré pour phéochromocytome bilatéral	Opéré pour phéochromocytome bilatéral	Rien à signaler
Clinique	-Nodule -ADP (-)	-Nodule -ADP (+)	-goitre compressif -ADP (-)	-goitre multinodulaire -ADP (+)	-goitre multinodulaire -ADP (+)	- deux nodules -ADP (-)	-goitre plongeant -ADP (-) -dysphonie
Echographie	-TIRADS 3 -ADP (-)	-TIRADS 5 -ADP (+)	-TIRADS 3 -ADP (-)	-TIRADS 5 -ADP (+)	-TIRADS 5 -ADP (+)	-TIRADS 4 -ADP (-)	
Biologique	-CT normale -TSH normale	-CT élevée -TSH normale	-CT élevée -TSH normale	-CT élevée -TSH normale	-CT élevée -TSH normale	-CT élevée -TSH normale	-CT élevée -TSH normale
Extension	Pas de lésion détectable	-envahissement œsophagien -ADP cervicales et médiastinales -micronodules pulmonaires	ADP médiastinales	ADP latéro-cervicales	ADP latéro-cervicales	Micronodules pulmonaires	-pas de métastase -lésion en faveur d'angiosarcome
Chirurgie	Totalisation	-Totalisation +curage ganglionnaire -exérèse de l'envahissement œsophagien	Thyroïdectomie totale	-Examen extemporané - Thyroïdectomie totale +Curage ganglionnaire	Thyroïdectomie totale +Curage ganglionnaire	Thyroïdectomie totale+ Curage ganglionnaire	Thyroïdectomie totale
Radiothérapie	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Chimiothérapie	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Recul	9 mois	18 mois	2 mois	10mois	12 mois	10 mois	2 mois
Evolution	-Pas de récurrence	-stabilisation des lésions	-perdue de vue	-perdue de vue	-pas de récurrence	-perdue de vue	-perdue de vue

ANALYSE STATIQUE DES RESULTATS

I. LES DONNEES EPIDEPIOLOGIQUES

1. Répartition selon le sexe

Notre série comporte 3 hommes et 4 femmes avec un sex- ratio de 0.75

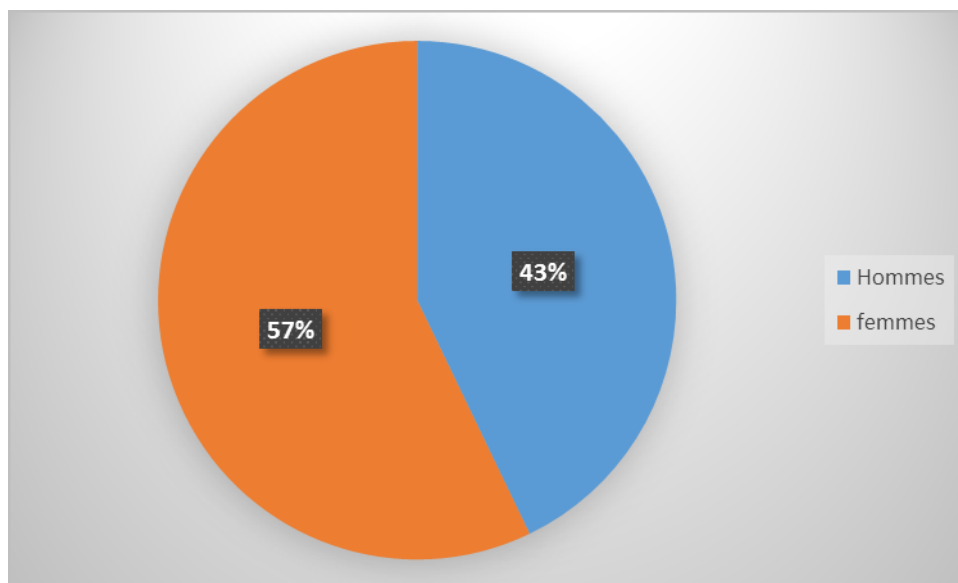


Diagramme 1 : répartition selon le sexe

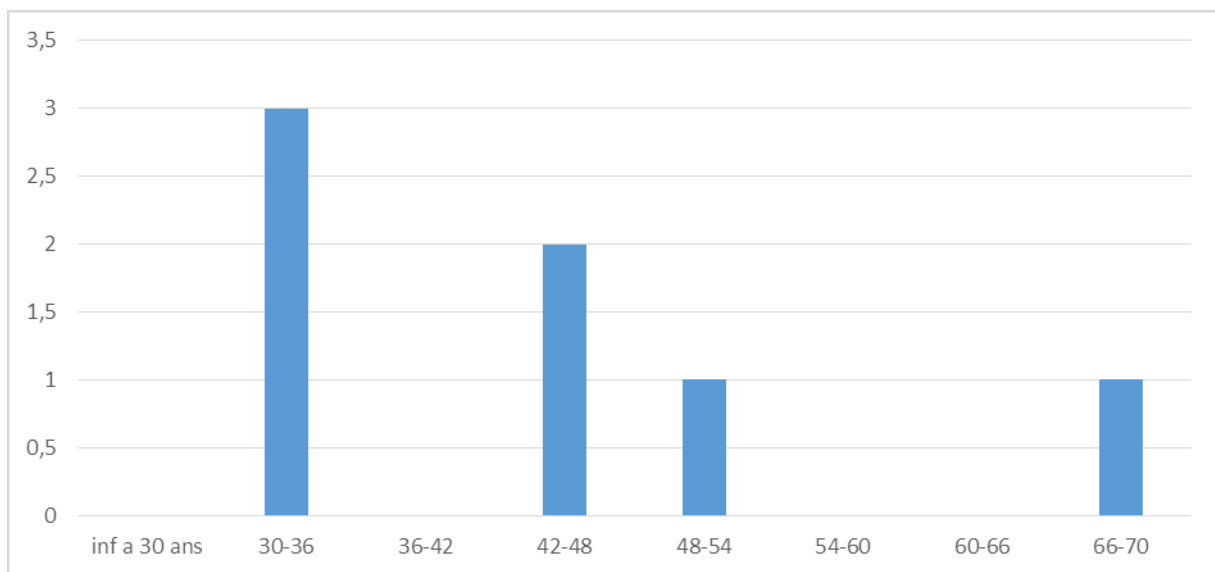
2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 45 ans avec des extrêmes d'âge entre 32 ans et 71 ans.

La tranche d'âge la plus représentée est celle entre 30–36 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes est de 43 ans.

La moyenne d'âge pour les femmes est de 46 ans.



Digramme 2 : répartition selon la tranche d'âge

3. Antécédents

Tableau 3: les antécédents

Antécédents	Nombre	%
Irradiation cervicale	0	0%
Antécédent de pathologie thyroïdienne	2	28.57%
Antécédent de pathologie surrénalienne et parathyroïdienne	2	28.57%
Cas similaires dans la famille	1	14.28%

Une isthmo-lobectomie droite a été réalisée chez deux patients devant des nodules thyroïdiens volumineux sans autres signes associés évoquant la malignité.

II. ETUDE CLINIQUE

1. Circonstances de découverte

Dans notre étude :

- Tous nos patients ont consulté pour une tuméfaction cervicale (100%).
- Deux patients ont présenté une tuméfaction cervicale avec des signes évoquant la malignité (dysphonie) (28.57%)
- Trois patients ont présenté une tuméfaction cervicale avec adénopathies (42.85%)
- Aucun patient n'a présenté des signes systémiques (sueurs, céphalée, palpitation, diarrhée motrice)

2. Durée de l'évolution

La durée de l'évolution a été précisée chez tous les patients, la plupart a consulté tardivement.

Tableau 4 : L'ancienneté d'évolution

Durée de l'évolution en mois		Nombre de cas	%
0-6 mois	6 mois	2	28.57%
6-12mois		1	14.28%
12-24mois		1	14.28%
>24 mois		3	42.85%

3. Examen clinique

Tous nos patients présentaient une tuméfaction cervicale antérieure.

Le nodule thyroïdien bien limité représente (42.85%) des manifestations cliniques.

Tableau 5 : Taille des nodules bien limités à l'examen clinique

Taille	<2cm	2-4cm	>4cm
Nombre	1	1	2
%	25%	25%	50%

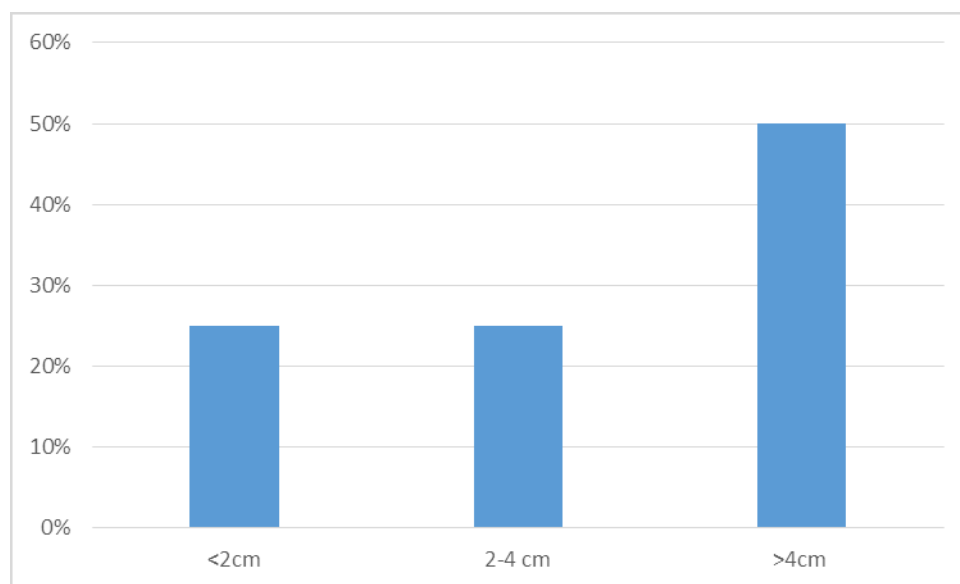


Diagramme 3 : taille des nodules à l'examen clinique

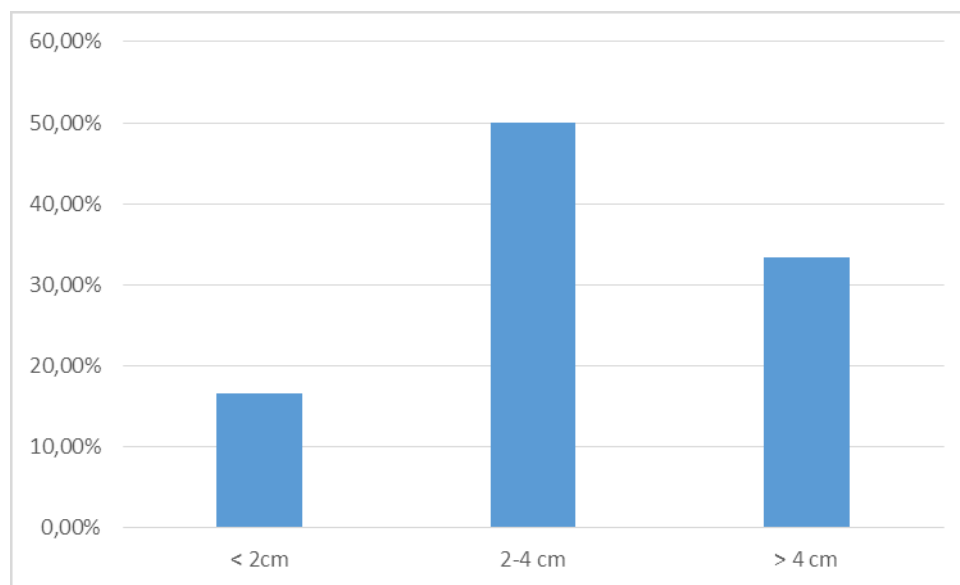
III. Les données paracliniques

1. Echographie cervicale

L'échographie cervicale a été réalisée chez six patients. Un scanner cervical a été réalisé d'emblée chez le patient présentant un goitre plongeant.

Tableau 6: Taille des nodules à l'échographie

Taille	<2cm	2-4cm	>4cm
Nombre	1	3	2
%	16.66%	50%	33.33%



Digramme 4: Taille des nodules à l'échographié

Tableau 7 : L'échogénéicité des nodules

Echogenecité	nombre	%
Hypo échogène	4	66.66%
Hypo échogène calcifié	1	16.67%
Hyperéchogène	1	16.67%
Hypertrophie diffuse de la glande thyroïde	2	33.33%

Tableau 8 : classification TIRADS

Classe TIRADS	Nombre	%
TIRADS3	2	33.33%
TIRADS 4	1	16.67%
TIRADS5	3	50%

2. Extension tumorale

Un bilan d'extension était réalisé de façon systématique chez tous les patients :

- L'échographie cervicale a objectivé des adénopathies suspectes laterocervicales chez trois patients (42.85%).
- La TDM thoracique a montré des adénopathies médiastinales chez deux patients (28.57%) et des métastases pulmonaires chez deux patients (28.57%).
- L'échographie et l'IRM abdominale n'ont détecté, en aucun cas, la présence de métastases hépatique, ou de phéochromocytome associé.
- La scintigraphie osseuse est revenue sans anomalies chez tous nos patients.

3. Bilan biologique thyroïdien

Un bilan thyroïdien a été réalisé de façon systématique : Tous nos patients étaient en euthyroïdie.

4. Dosage de la calcitonine

Le dosage calcitonine a été réalisé en préopératoire chez trois patients revenant très élevés (42.85%).

Pour le reste de notre série le dosage de la calcitonine a été effectué après le geste chirurgical initial : il a été normal chez un patient et élevé chez les trois autres.

5. Bilan associé :

PTH/Calcémie, ACE les catécholamines

Il a été réalisé de façon systématique chez tous nos patients, revenant négatif dans 100% de cas.

IV. TRAITEMENT

1. chirurgie tumorale

Tous les patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale :

- quatre patients ont eu une thyroïdectomie totale en un seul temps (57.14%).
- un patient a bénéficié d'une totalisation après examen extemporané (14.28%).
- deux patients ont bénéficié d'une totalisation après examen anatomopathologique (28.57%).

2. chirurgie ganglionnaire

- Le curage ganglionnaire central récurrentiel et laterocervical a été réalisé chez quatre patients (57.14%)
- deux patients n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire en raison du stade avancé de la maladie (présence métastases et de masse au dépend de la veine jugulaire associée) (28.57%).
- Chez le patient présentant un taux de calcitonine stable après la thyroïdectomie, le curage ganglionnaire n'a pas été réalisé et une surveillance du taux de calcitonine a été proposée (14.28%).

3. traitement adjuvant

- six patients ont été adressés pour radiothérapie post opératoire.
- La radiothérapie n'a pas été réalisée chez un patient avec un taux de calcitonine normale en post opératoire.
- Un patient a bénéficié de chimiothérapie pour extension locorégionale œsophagienne.

4. hormothérapie :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

V. Evolution et complication

Les suites postopératoires étaient simples chez la plupart de nos patients .

Complications immédiates

- Un patient a présenté une hypocalcémie transitoire (14.28%).
- Aucune complication locale (hématome, infection, fistule) n'a été détectée.
- Nous n'avons eu aucun décès dans notre série.

Complications tardives: (au-delà de 6 mois)

- Un cas de paralysie récurrentielle définitive (14.28%)
- Aucun cas d'hyperparathyroïdie chronique ou d'hypothyroïdie n'a été noté.

VI. SUIVI

Nous avons réalisé un suivi des patients sur une période de 2 à 18 mois avec une moyenne de 9 mois.

Durant cette période on a noté :

- quatre patients perdus de vue.
- deux patients avec évolution favorable, sans de récurrence tumorale ou ganglionnaire.
- un patient avec stabilisation des lésions préexistantes sans signes de récurrences tumorales.

DISCUSSION

I. Epidémiologie du carcinome médullaire de la thyroïde

1. Fréquence :

Le CMT est un cancer rare. Il représente environ 5 à 10 % des cancers thyroïdiens selon les séries, son incidence en pathologie nodulaire est de 1 à 2% [25].

Rosai et al [25] ont publié leur série de 35 cas de CMT individualisés parmi 964 patients porteurs de cancer thyroïdien référencés à la clinique Lahey de Boston entre 1931 et 1970. L'aspiration à l'aiguille fine de la glande thyroïde ou d'un ganglion lymphatique cervical et l'échographie constituaient les modalités diagnostiques les plus fréquemment utilisées.

Bergholm et al [26] 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. , le diagnostic reposait avant tout sur un réexamen des pièces anatomopathologiques.

Ces deux études rétrospectives affichent des fréquences **de 3.2% pour Rosai et al** et **4.23% pour le registre suédois**.

Paccioni et al [27] identifient huit cas de CMT sur 1385 patients porteurs de nodules thyroïdiens par **la mesure de la calcitonine sérique**. Le CMT représente, dans cette série, **15,7 % des cancers** thyroïdiens. 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.

Cette disparité de fréquence peut être due principalement au moyen diagnostique utilisé et surtout à sa sensibilité au carcinome médullaire de la thyroïde.

2. Age

L'âge moyen des patients présentant un CMT varie entre **45 ans et 50ans** ([28] et [29]) **pour les formes sporadiques**, et **entre 30 et 39 ans pour les cas familiaux** [30].

L'âge des cas dépistés après enquête familiale est encore moins élevé: **20 à 30 ans pour les NEM de type 2A** et **de 1 à 10 ans pour les NEM de type 2B**. [26].

Dans notre série l'âge moyen de nos patients est de **45 ans** avec des extrêmes d'âges de **32 ans** et **71 ans**.

3. Sexe

Dans la littérature le **Sex. ratio** varie entre **1.05** Saad et al [28] et **0.8** Bergholm [26]

Dans notre série on note une légère prédominance féminine avec un **sex-ratio =0.75**

4. Formes cliniques

4.1. Formes héréditaires

23 à 35% des carcinomes médullaires de la thyroïde (**23% Saad et al [28],25% Bergholm[26],35%Baloch[31]**) sont des formes familiales s'intégrant dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 qui se définit comme étant affection héréditaire à transmission autosomique dominante, rattachée à des mutations germinales du gène RET(marqueur génétique du CMT héréditaire) [32] .

La néoplasie endocrinienne multiple type 2 présente trois syndromes [33] :

- **les néoplasies endocriniennes multiples de type 2A** (60% des cas [23]) :

Associent lorsqu'ils sont complets un carcinome médullaire thyroïdien dans **100% des cas** ([34], [31]), un phéochromocytome dans **20%[31] à50%[34]** des cas et une hyperparathyroïdie **5%[31] à 30% [34]**.

- **Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2B** (5%des cas [23]):

Développent un CMT dans 100% des cas [34] et des phéochromocytomes 20% des cas [31], ainsi que des névromes de la muqueuse, une ganglioneuromatose du tractus gastro-intestinal et un syndrome «marfanoïde» caractéristique [33].

- **Les formes familiales isolées** (35%des cas [23]) :

Se transmettent de manière autosomique dominante dans certaines familles et se manifestent par un CMT sans phéochromocytome ni hyperplasie parathyroïdienne associés [33].

Dans notre série on note la présence de deux cas de suspicion néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (28.57%).

4.2. Formes sporadiques

Les formes sporadiques représentent la majorité des cas 75% Bergholm [26] à 77% Saad et al [28] .Elles sont de découverte plus tardive avec des signes non spécifiques par rapport aux autres cancers thyroïdiens (les signes endocriniens : flush ou diarrhée motrice sont très rares).

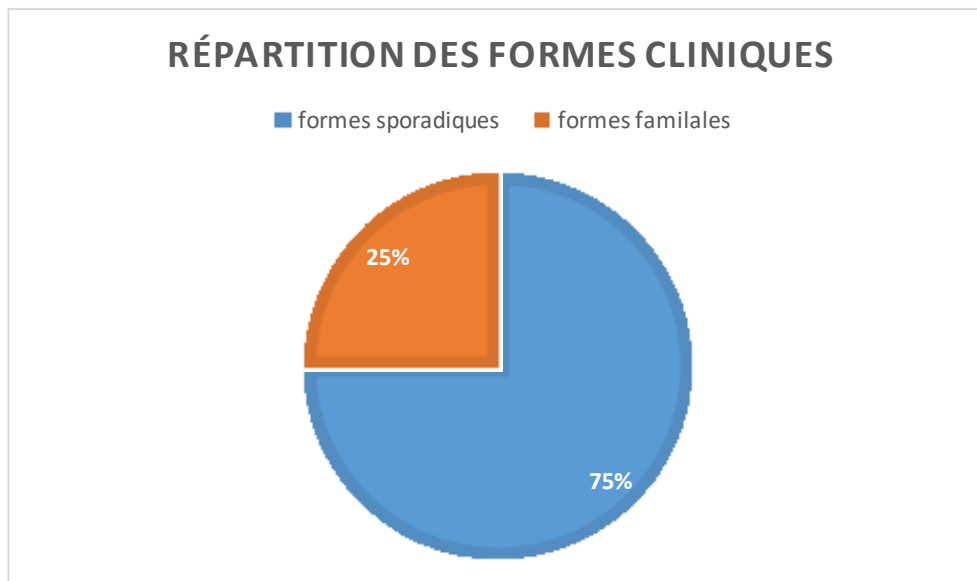


Diagramme 5: répartition des formes cliniques dans la littérature

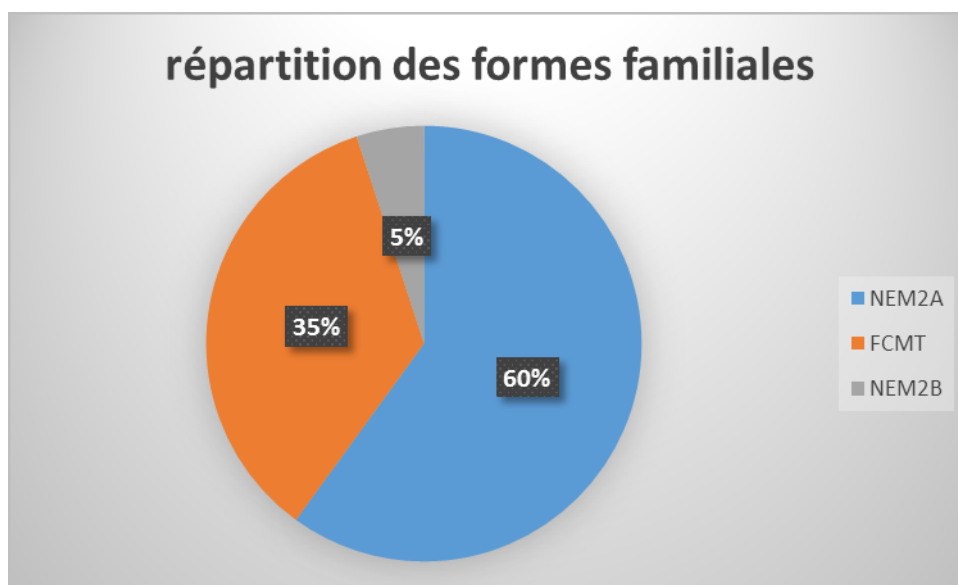


Diagramme 6: répartition des formes familiales dans la littérature

Dans notre série on note la présence de deux cas suspects de néoplasie endocrinienne multiple (28.57%) et cinq cas de CMT apparemment sporadique (71.42%).

II. ETUDE CLINIQUE

1. Anamnèse:

Elle recherche des arguments en faveur

- de la malignité du nodule : Age, notion d'irradiation cervicale, augmentation de la taille du nodule, signes de compression locale (dyspnée, dysphonie, dysphagie).
- des signes spécifiques du carcinome médullaire : flush, diarrhée motrice.
- du caractère familial du cancer : Antécédents familiaux du cancer médullaire, survenue de pathologies parathyroïdiennes ou surrénaliennes, dysmorphie, des signes cutanés [35].

Tableau 9: signes de malignité d'un nodule thyroïdien

Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou
Antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, polyendocrinopathie de type 2 ou carcinome papillaire de la thyroïde
Age <14 or >70 ans
Homme
Nodule augmentant de volume
Consistance ferme ou dure
Adénopathie cervicale
Nodule fixé
Dysphonie, dysphagie ou dyspnée persistantes

2. Circonstances diagnostiques

Le CMT peut se présenter selon deux modalités : une forme familiale ou une forme apparemment sporadique [36].

- Formes sporadiques :

Le carcinome médullaire de la thyroïde sporadique est toujours symptomatique au moment du diagnostic.

Le mode de révélation le plus fréquent est le nodule thyroïdien avec euthyroïdie, (93%Saad et al [28] et 82% Bergholm [26]) dont l'emplacement dans le tiers supérieur du lobe et la douleur à la palpation permet d'évoquer le diagnostic [28].

Une adénopathie cervicale ou des métastases à distance constituent le mode de révélation dans près de 20 % des cas. [37]

Moins communément, les patients atteints de CMT peuvent présenter une dysphagie, une dysphonie, une toux, des difficultés respiratoires, ou d'autres signes de maladie localement avancée. Ces symptômes sont retrouvés dans 13.6%Saad et al [28] à 15% Bergholm [26] de cas.

Dans notre série les signes compressifs sont retrouvés dans 28.57%.

Le syndrome de flush et la diarrhée motrice restent des circonstances diagnostiques rares et sont associés à des tumeurs évoluées [38].

Formes familiales : Les formes familiales peuvent se révéler de la même manière que les formes sporadiques pour les cas index (premier cas de la famille). Elles sont de plus en plus asymptomatiques dans les cas dépistés dans le cadre de l'enquête familiale.

2.1. tumeur thyroïdienne

Elle peut se révéler sous trois aspects:

- Nodule thyroïdien apparemment bien limité, siégeant plus volontiers à la jonction tiers moyen-tiers supérieur d'un lobe thyroïdien, de consistance ferme voire dure.
- Hypertrophie thyroïdienne diffuse de volume modéré et bosselé, de formations nodulaires multiples et bilatérales (apanage des formes familiales).

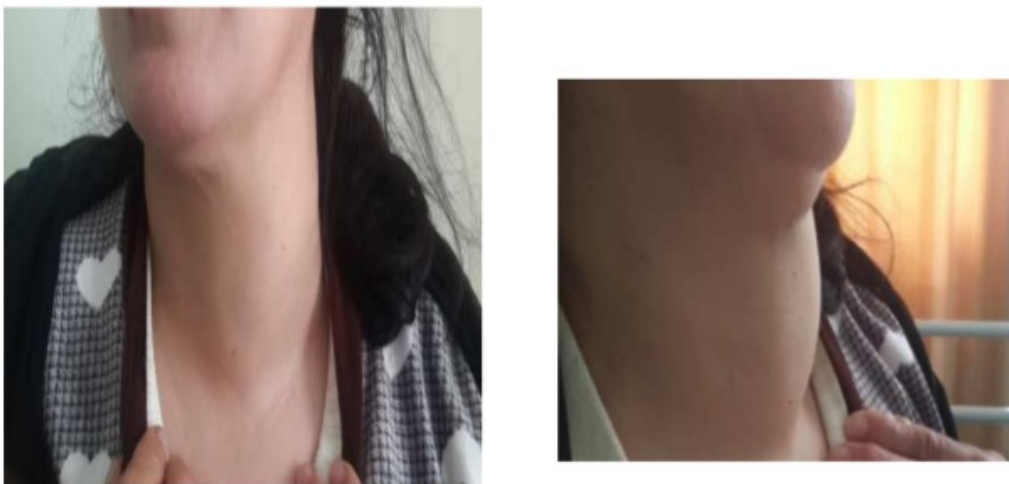


Figure 24 : patiente présentant un goitre nodulaire à gauche [service d'ORL CHU Hassan II de Fès]

- Une induration localisée avec parfois une sensibilité douloureuse à la palpation. Grosse tumeur thyroïdienne fixée, de dureté ligneuse, flanquée de grosses adénopathies cervicales bilatérales, à l'évidence néoplasique [39].

- **Formes sporadiques :**

Nodule thyroïdien est présent dans le tableau clinique dans 82% [26] à 93% [28] des cas. La présence de diarrhée, de flush de bouffée de chaleur est rare mais leur association au nodule permet d'évoquer un cas sporadique [38] .

- **Formes familiales :**

Le nodule thyroïdien représente 50% [26] à 48% [28] des manifestations cliniques.

Le caractère bilatéral de la tumeur thyroïdienne et l'âge jeune de son apparition doivent faire évoquer une forme familiale et rechercher d'autant plus les critères biologiques d'un phéochromocytome, habituellement bilatéral, sinon multiple, souvent latent, qui constitue rarement le signe d'appel de la maladie [35].

- **Dans notre série** le nodule thyroïdien représente 42.85% des présentations cliniques.

2.2. signes associés

2.2.1. Syndromes paranéoplasiques

Le CMT peut exprimer un certain nombre de gènes qui ne sont pas normalement exprimés, ou exprimés à de faibles niveaux dans la cellule C normale.

Les produits protéiques de ces gènes comprennent la somatostatine, la proopiomélanocortine, peptide intestinal vasoactif, libérant de la gastrine peptide, neurotensine, prostaglandines, kinines, sérotonine et histamines. Ils peuvent produire des syndromes cliniques, y compris le syndrome de Cushing et des bouffées de chaleur [40].

La diarrhée aqueuse profuse est le syndrome paranéoplasique le plus courant, habituellement associée à une lourde charge tumorale ou à une maladie métastatique. La diarrhée est attribuée à une augmentation de l'eau jéjunale et à la sécrétion électrolytique stimulée par une forte concentration de la calcitonine plasmatique [41], bien qu'une augmentation des concentrations plasmatiques sérotonine, VIP ou prostaglandines peuvent jouer un rôle [35].

2.2.2. Phéochromocytome

Le phéochromocytome survient dans environ 10 à 50% [35] des cas porteurs du gène néoplasie endocrinienne multiple en fonction de la mutation. Le phéochromocytome est bilatéral dans 60 à 80% [35] et dans 70 % à 79 % [38] des cas, mais souvent après un intervalle de plusieurs années. Ainsi, chez les patients avec un phéochromocytome apparemment sporadique, le niveau de CT doit être mesuré et quand trouvé élevé une mutation RET doit être recherchée [35].

Les symptômes cliniques sont classiques avec la triade associant céphalées, sueurs, palpitations dans un contexte d'hypertension à un stade pris en charge tardivement, mais, la plupart du temps, les tumeurs sont asymptomatiques, nécessitant un dépistage des catécholamines et métanéphrines urinaires, plus que des catécholamines plasmatiques. Le dosage plasmatique de la chromogranine s'avère être un outil diagnostique intéressant [42].

En cas de positivité de ces tests, une imagerie peut être réalisée : scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominaux en première intention, mais aussi scintigraphie au ¹²³I-méta-iodobenzylguanidine (MIBG), à l'octréotide ou tomographie à émission de positrons (PET-scan) avec différents marqueurs : ¹¹C-métahydroxy-éphédrine, ¹¹Cadrénaline, ¹¹C-di-hydroxy-phénylalanine, ¹¹C-dopamine [41].

Dans notre série le phéochromocytome est présent dans 28.57% et bilatéral dans 100% des cas.

2.2.3. Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est souvent asymptomatique, survient dans 10 à 25% (10à20% [35] et 5à20% [31]) des cas connus de NEM-2A porteurs de gènes principalement avec une mutation du codon 634, généralement après la troisième décennie de la vie.

Elle n'est pas observée dans le NEM-2B (Vasen et al., 1992; Leboulleux et al., 2002) [35]. Il s'agit souvent d'une hyperplasie parathyroïdienne, avec un ou plusieurs adénomes chez les patients âgés. L'hyperparathyroïdie se développe lentement et est généralement légère et devrait être dépistée par des mesures annuelles du calcium ionisé sérique.

L'élévation de la calcémie, déterminée par dosage annuel, doit conduire au dosage de la PTH – (Ball et al, 2000; Gagel & Marx, 2002) [35].

La localisation des lésions se fait surtout par un chirurgien mais peut aussi faire appel à d'autres techniques d'imagerie : échographie, scanner cervico-médiastinal [43].

2.2.4. Autres manifestations :

Les syndromes de néoplasie endocrinienne multiple peuvent associer à côté du CMT, et du phéochromocytome les symptômes suivants [35] :

- Ganglioneuromatose, comprend des névromes muqueux survenant sur la partie distale de la langue, dans les lèvres épaissies, dans tout le tractus intestinal et éventuellement dans les voies urinaires NEM 2B [23].
- Les troubles gastro-intestinaux comprennent des symptômes obstructifs et diarrhée [26].
- Hypertrophie des nerfs cornéens est fréquente et est évaluée par un examen à la lampe à fente [NEM 2B et NEM 2A [26]
- Caractéristiques marfanoïdes et anomalies musculaires et squelettiques NEM 2B [23].
- La notalgia se présente sous forme d'une lésion prurigineuse infiltrée et pigmentée de la partie supérieure du dos NEM-2A [43].

Tableau 10 : résumant les différents syndromes de néoplasie endocrinienne multiple

NEM 2A	NEM2B
CMT	CMT
Phéochromocytome	Phéochromocytome
Hyperparathyroïdie	Ganglioneuromatose
Notalgia	troubles gastro-intestinaux
	caractéristiques marfanoïdes

2.3. Les adénopathies cervicales

Le carcinome médullaire de la thyroïde est extrêmement lymphophile, l'envahissement ganglionnaire est très fréquent et très précoce. Les adénopathies sont souvent multiples, de volume variable et sensibles à la pression. Elles siègent par ordre de fréquence décroissant, dans les aires ganglionnaires jugulo-carotidiennes, récurrentielles, sus-claviculaires et spinales.

Certaines études préconisent que la dissémination métastatique ganglionnaire cervicale est étroitement liée à la taille tumorale et se fait à la fois dans les compartiments central et latéral pour 20 % à 30% des patients ayant un CMT de moins de 1 cm de diamètre, pour 50 % des patients porteurs d'une tumeur de plus de 1-4 cm et jusqu'à 90 % des patients porteurs d'une tumeur de plus 4 cm de diamètre [44].

Par contre d'autres auteurs ont conclu que la distribution des adénopathies cervicales variait entre les patients et n'était pas liée à la taille de la tumeur thyroïdienne et que des métastases ganglionnaires controlatérales ont été observées même chez des patients présentant une petite tumeur thyroïdienne [45].

Les adénopathies cervicales sont présentes au moment du diagnostic dans 35% à 48% des cas. (35% Bergholm[26], 45% Quayle [46], 48% Hazard[29]).

Dans notre série les adénopathies sont présentes au moment du diagnostic dans 42.85%.

2.4. Les métastases

Les métastases sont révélatrices dans moins de 10% des cas et siègent principalement dans le poumon, le foie, les os et moins fréquemment dans le cerveau et la peau [47]. Elles sont généralement diffuses sous formes de micronodules multiples avec plusieurs localisations, l'atteinte préférentielle est hépatique suivie par les poumons et l'os [48]. Un cas inhabituel de métastase mammaire secondaire d'un carcinome médullaire de la thyroïde a été rapporté [48].

Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE et 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 [49].

Le diagnostic est souvent orienté par une élévation importante de la CT de base (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml).

Sur le plan clinique l'association du CMT aux flushs et à la diarrhée motrice permet d'évoquer la dissémination métastatique.

Les métastases sont présentes au moment du diagnostic dans 17% des cas chez Bergholm [26] et dans 38% des cas dans la série de Hazard (métastases pulmonaire dans 9% des cas, hépatique dans 4% des cas, osseuses dans 4% des cas) [29].

Dans notre série les métastases sont présentes dans le tableau clinique initial dans 42.85%.

III. ETUDE PARACLINIQUE

1. La biologie :

2.1. La Calcitonine

Le dosage de la calcitonine est aujourd'hui de plus en plus réalisé pour dépister un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans le cadre d'une pathologie nodulaire thyroïdienne. La calcitonine (CT) est un marqueur biochimique très sensible mais sa spécificité n'est pas absolue [50], sa sensibilité et sa spécificité ont été estimées à 97.6 et à 69.9% selon Niccoli et al [40]. En effet, l'hypercalcitoninémie peut également être reliée à d'autres pathologies, comme l'insuffisance rénale, les tumeurs endocrines autres que le CMT et l'hyperplasie des cellules C [51].

1.1.1. intérêt diagnostic

Dans la maladie thyroïdienne nodulaire le dosage de calcitonine est un outil très sensible pour le diagnostic préchirurgical du CMT, beaucoup plus sensible que la cytologie [35].

Les valeurs normales recommandées par le Groupe de tumeurs endocrines français sont : calcitonine basale inférieure à 10 pg / ml et une calcitonine stimulée par la pentagastrine < 30 pg / ml [52].

- Lorsque la CT de base < 10pg/ml : **patients indemnes de pathologie thyroïdienne.** [52,53]
- Lorsque la CT de base > 10pg/ml : **CMT ou autres pathologies responsables d'augmentation de calcitonine** [54].

→ S'assurer des normes de la trousse utilisée, éliminer une cause évidente (prise médicamenteuse...) puis réaliser un test **de stimulation par penta gastrine** [40].

- chez le sujet adulte sain, le pic de CT stimulé est inférieur à **30 pg/ml** dans 96% des cas

- Pour un pic de CT stimulée compris entre **30 et 100 pg / ml**, il est plus difficile de prédire la présence de CMT ou HCC [55]. Un suivi clinique et biologique régulier est recommandé [56] et une analyse génétique du RET peut être effectuée. La combinaison d'un test génétique indicatif du statut de porteur du gène et d'un pic de pentagastrine anormale mène à la décision d'effectuer une thyroïdectomie totale [52], [57].
- un taux de calcitonine stimulée supérieur à **100 pg / ml** : considéré fortement lié au carcinome médullaire de la thyroïde et une thyroïdectomie est recommandée chez ces patients [52], [57].
- Si la CT stimulée dépasse **200 pg / ml** : une thyroïdectomie et une lymphadénectomie sont fortement recommandées [40].

La calcitonine basale supérieure à 100 pg / ml et la calcitonine stimulée supérieure à 1000 pg / ml avaient 100% de valeur prédictive positive pour le CMT [18].

1.1.2. intérêt pronostic

A côté de sa sensibilité au CMT, la calcitonine peut être considérée également comme facteur pronostic, les analyses statistiques ont révélé une corrélation entre le taux de calcitonine de base et la calcitonine stimulée et la taille de la tumeur et son stade. Aucun patient atteint de CMT aux stades 2 (> 2 cm) à 4 (>4 cm) n'avait une CT basale inférieure à 30 pg/ml ou une CT stimulée inférieure à 200 pg/ml [35].

Cependant, il y'a quelques exceptions notamment chez certains patients avec une atteinte minimale des cellules C, le niveau de CT basal peut être normal mais sera anormalement élevé avec un test provocateur [35].

Une élévation importante de CT de base (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml) est synonyme de métastases [49].

1.1.3. intérêt dans le dépistage

En raison de son mauvais pronostic et de son taux de mortalité élevé, le diagnostic précoce du carcinome thyroïdien médullaire (CMT) constitue un défi. Le dosage de calcitonine permet un diagnostic précoce de CMT. Cependant, il n'y a toujours pas de consensus sur la mesure de la calcitonine systématique dans l'évaluation initiale d'un patient atteint de nodule thyroïdien.

D'une part pour établir un programme de dépistage, il faut prendre en compte les paramètres suivants :

1. la prévalence de la maladie cible dans la population testée : le carcinome médullaire de la thyroïde représente 1 à 2% de la pathologie nodulaire [26].
2. la valeur prédictive du test : seuls 10 à 40% des patients présentant un taux de calcitonine basal élevé sont finalement diagnostiqués CMT [17], 30 à 60% des sujets présentent soit une hyperplasie des cellules C seulement ou même une population de cellules C normales [35].
3. Les problèmes de coût-bénéfice [35]

Un programme de dépistage produirait de nombreux faux positifs et de chirurgies inutiles.

D'autre part le bénéfice d'un dosage systématique de calcitonine n'est pas négligeable [58] [54] [56] :

- Le dosage permet de dépister le CMT à un stade précoce infra centimétrique dans 60-70 % des cas [55] [59] [34] [58].
- Les patients détectés par le dépistage différaient significativement des groupes symptomatiques (groupe sporadique et groupe familial symptomatique) par une fréquence plus faible des lésions thyroïdiennes palpables, des tumeurs plus petites et des fréquences inférieures des métastases ganglionnaires cervicales et à distantes [26].

- Le dépistage du CMT et le traitement précoce (thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire) avaient un taux de guérison de presque 100%. [40]
- D'après Borget et al [18], la mesure de routine de la calcitonine plasmatique chez les patients atteints de nodules thyroïdiens donnerait 2,2 années de vie supplémentaires par patient positif.

Un dépistage systématique permettra un diagnostic précoce, une efficacité thérapeutique supérieure aux cas symptomatiques et un meilleur pronostic.

En 2006, l'Association européenne de la thyroïde (ETA) a recommandé des mesures de calcitonine dans le bilan initial des nodules thyroïdiens_ alors que l'American Thyroid Association (ATA) a refusé de recommander pour ou contre cette approche.

En 2009, l'ETA, l'Association européenne de la thyroïde semble avoir pris un recul par rapport à sa position de 2006 et préconise désormais le dépistage par calcitonine uniquement en présence de facteurs de risque cliniques [35].

La seule approche raisonnable est la recherche sélective de cas agressifs. L'attention devrait être portée sur les facteurs de risque cliniques du CMT et la mesure de calcitonine devrait être effectué uniquement chez des patients sélectionnés sur la base de leur données démographiques, des caractéristiques échographiques de leurs nodules ou de leur cytologie [16].

Dans le cadre du dépistage, de nombreuses études ont essayé de trouver une autre alternative à la calcitonine qui pourrait avoir plus de spécificité pour le carcinome médullaire de la thyroïde notamment les précurseurs de la calcitonine. Ces études démontrent la présence universelle du précurseur dans le sang des patients atteints de CMT, mais aucune supériorité à la calcitonine n'a été confirmée [60] [61] [62].

1.1.4. Causes d'hypercalcitoninémie en dehors d'un CMT:

Il existe d'autres circonstances physiopathologiques où la calcitonine peut être élevée [51].

a. Tumeurs malignes autres que le CMT:

- Cancers de la prostate, du sein et du poumon.
- Tumeurs endocrines bronchiques et digestives : Chez les patients présentant une tumeur endocrine d'une autre origine que la thyroïde, une augmentation de la calcitonine après stimulation par la pentagastrine est soit limitée, soit absente, jamais supérieure à deux fois la calcitonine de base [51].

b. Hypercalcitonémie des insuffisances rénales

L'hypercalcitonémie en cas d'insuffisance rénale est de mécanisme mal connu. La calcitonine basale reste dans la limite de la normale chez les patients non dialysés, alors qu'on note une augmentation $>200\text{pg/ml}$ chez 25.3% des patients hémodialysés. Ce qui pose un problème de diagnostic du carcinome médullaire de la thyroïde chez les IR. Une étude a été réalisée dans ce sens et suggère qu'une concentration maximale de calcitonine stimulée par la pentagastrine supérieure à 400pg/ml indique la présence d'un carcinome thyroïdien médullaire chez les patients atteints de néphropathie chronique et semble être un seuil significatif pour la thyroïdectomie [63] [17].

c. Hyperplasie des cellules C :

Associée au cours des thyroïdites chroniques lymphocytaires (20%) [56] et des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes (adénomes) ou malignes [19].

d. Patients infectés : [51].

e. Hypercalcitonémie fonctionnelle :

Hypercalcitoninémie des hypercalcémies et des hypergastrinémie (maladie de Zollinger Ellison) reste un diagnostic d'élimination [51].

1.1.5. Antigène carcinoembryonnaire: ACE

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) s'accompagne d'une élévation de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) dans plus de la moitié des cas. L'ACE fait également partie du diagnostic de CMT [31], son élévation doit systématiquement faire penser à la possibilité d'un CMT, conduire à une palpation thyroïdienne et cervicale attentive et au moindre doute réaliser un dosage de CT de base et/ou stimulée par pentagastrine. C'est un marqueur tumoral non spécifique du 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 (cancers du sein, cancer du côlon). Il est très utile dans la surveillance thérapeutique et le diagnostic des rechutes.

2. cytoponction

La cytoponction à l'aiguille fine est pratiquée sur tout nodule solide mesurant plus de 1 à 1,5 cm, ou présentant des **éléments de suspicion à l'échographie, notamment lorsqu'il est hypoéchogène et contient des microcalcifications**. [64][65], la classification cytologique internationale de **Bethesda** joue un rôle primordial dans la prise en charge des nodules thyroïdiens, elle permet d'avoir un langage commun et simple entre cytologues et cliniciens et d'orienter la prise en charge. Suivant le résultat, elle recommande soit une surveillance, soit une répétition de la ponction, soit une hémithyroïdectomie ou une thyroïdectomie totale.

En matière de CMT, la cytoponction thyroïdienne peut permettre un diagnostic préopératoire de CMT. Le diagnostic cytologique est en principe aisé : grains poudrés pourpres intracytoplasmiques, visibles sur la coloration de May-Grünwald-Giemsa. Ils ne sont pas toujours retrouvés. L'aspect bigarré de la population cellulaire faite de cellules rondes et fusiformes fait penser au diagnostic.

Les séries rapportées dans la littérature concernent en général un nombre de patients limité (< 21). Le diagnostic cytologique **de cancer est le plus souvent correctement effectué, dans 30% [66] [67] à 50% [42] des cas le cancer n'est pas identifié comme un cancer médullaire.** Dans des carcinomes thyroïdiens mixtes, seul le schéma folliculaire néoplasique a été observé à l'examen cytologique [56]. À l'inverse, des surdiagnostics de CMT sont effectués en cas de cancers papillaires, vésiculaires, ou de tumeurs à cellules oxyphiles [66] [67].

On pourrait proposer : un immunomarquage de la CT sur cytologie, une extraction d'ADN [68] avec recherche de mutation du gène RET .Mais toutes ces procédures sont lourdes au regard de l'efficacité d'un dosage sérique de la CT qui est de toute façon nécessaire, et qui a montré sa supériorité à la cytologie dans la suggestion du diagnostic **Paccioni [27]**.

Une situation particulière est représentée par la détection cytologique d'une récurrence tumorale au sein d'un site ganglionnaire déjà opéré. Un rinçage de l'aiguille au sérum physiologique et un dosage de la CT [69] ont été préconisés.



Figure 25 : cytoponction thyroïdienne avec aspiration [70]

2.2. Examens morphologiques et dynamiques:

2.2.1. Echographie

Peut retrouver un nodule solide hypoéchogène avec microcalcification fréquente [35] et a l'intérêt de rechercher des adénopathies cervicales suspectes. Elle permet de rechercher les signes évoquant la malignité du nodule.

Tableau 11 : Critères échographiques de suspicion de malignité d'un nodule

Suspicion de malignité	Suspicion de bénignité
Contours : - Mal limités - Angulaires ou spéculés	Contours : - Forme arrondie - Contours bien nets
Echogénicité : - Hypoéchogène et solide - Mixte, surtout si la zone est charnue et hypoéchogène.	Echogénicité : - Hyperéchogène - Isoéchogène
Microcalcifications	Pas de microcalcifications
Absence d'halo hypoéchogène périnodulaire	Halo complet
Vascularisation : - Centrale uniquement - Importante, centrale et périnodulaire	Vascularisation : - Absente - Pauvre
Adénopathie : Critères de suspicion présents	Adénopathie : Critères de suspicion absents
Croissance nette pendant la surveillance	Pas de croissance nette durant la surveillance.



Figure 26 : nodule hypoéchogène thyroïdien [71]

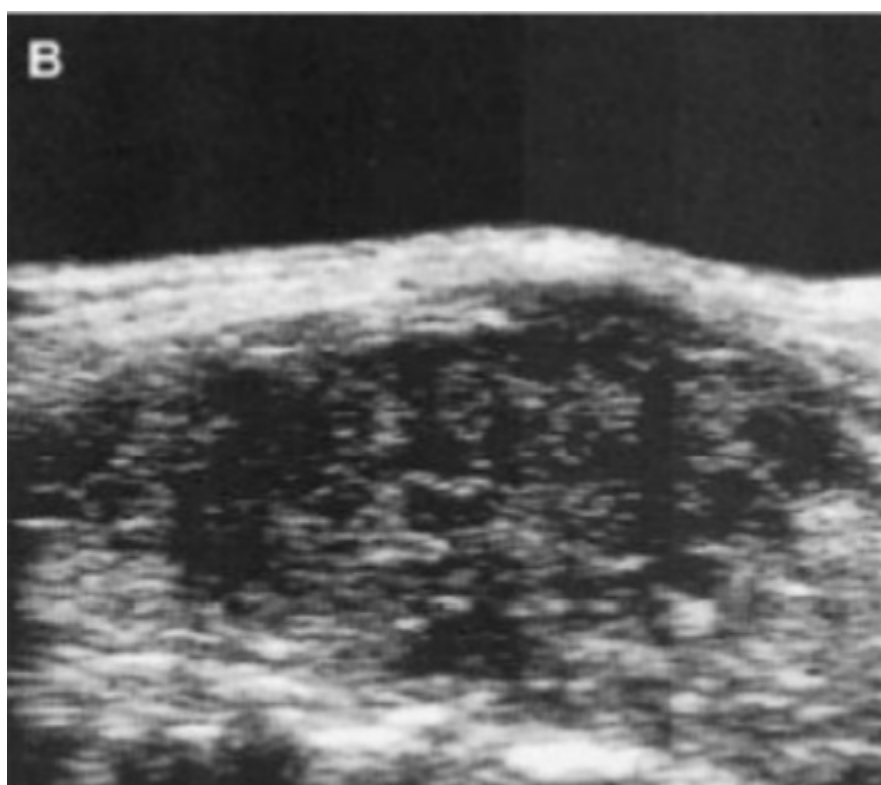


Figure 27 : microcalcifications intranodulaire [71]

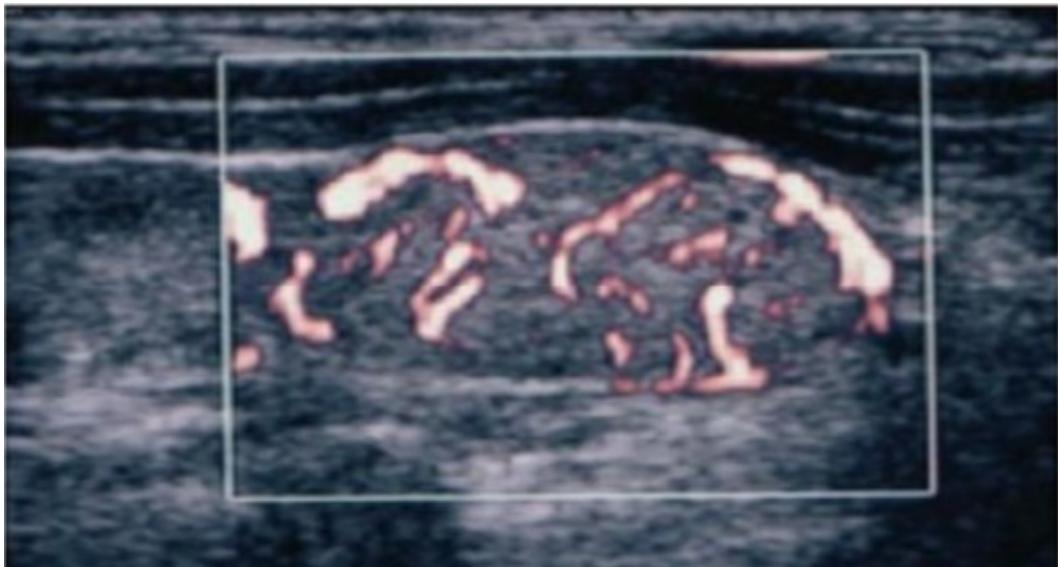


Figure 28 : Adénopathie métastatique d'un cancer thyroïdien : aspect arrondi globuleux, hypervascularisation anarchique au sein d'un ganglion métastatique d'un carcinome papillaire [72].

La classification TIRADS permet d'évaluer le risque de cancer d'un nodule thyroïdien en fonction de son aspect échographique [73]. Elle permet également de guider la ponction cytologique.

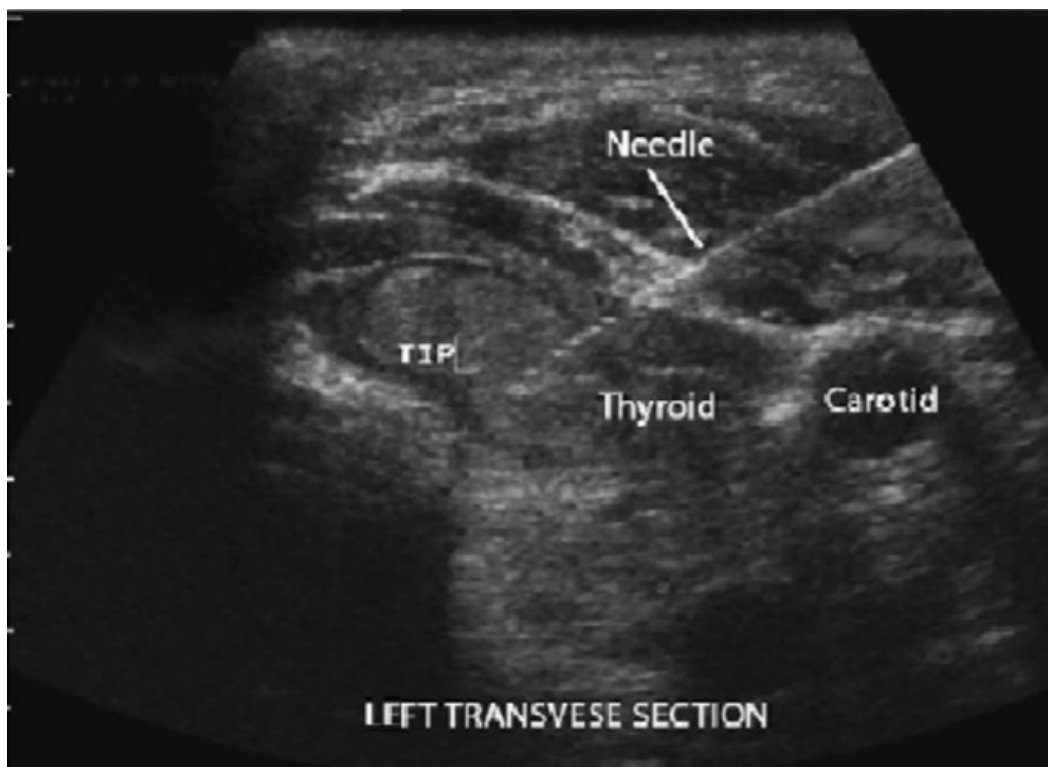


Figure 29 : cytoponction échographique [74]

Mais cette technique n'apporte pas d'éléments spécifiques du carcinome médullaire de la thyroïde et ne permet pas de visualiser le médiastin.

Le scanner cervical et thoracique est plus performant dans l'exploration du carcinome médullaire et permet de rechercher des nodules thyroïdiens, des adénopathies cervicales, d'apprécier une extension médiastinale et de préciser l'existence de métastases pulmonaires éventuelles.

Dans notre série une échographie cervicale était réalisée dans 85.71% des cas (un scanner était réalisé d'emblée chez un patient présentant goitre plongeant) révélant un nodule hypoéchogène dans 66.66% des cas, des micro calcifications dans 14.28% des cas et des adénopathies cervicales dans 42.85% des cas.

2.2.2. Scintigraphie :

Différentes scintigraphies ont été proposées pour explorer le carcinome médullaire de la thyroïde en sachant que la scintigraphie au Technétium 99 ne montrera que des nodules thyroïdiens sans spécificités. On a pu utiliser la scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzyl- guanidine), à l'octréotide marqué à l'indium 111 ainsi que l'immunoscintigraphie, mais ces examens sont soit peu sensibles soit peu spécifiques.

Le rôle de la scintigraphie se limite alors à la localisation du phéochromocytome en cas de positivité des catécholamines et métanéphrines urinaires ou plasmatiques et à la recherche de métastases en cas d'hypercalcitoninémie résiduelle après traitement chirurgical.

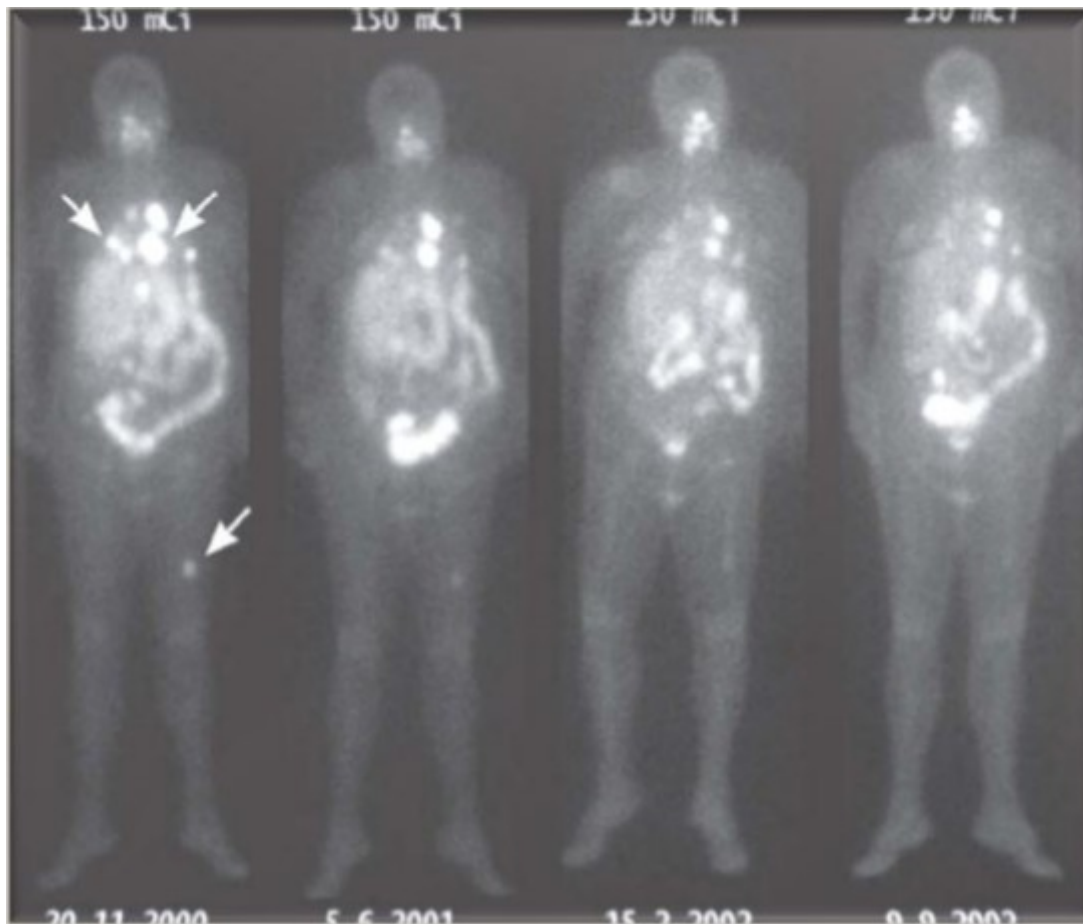


Figure 30 : Scintigraphie du corps entier. Multiples localisations métastatiques pulmonaires et osseuses d'un cancer thyroïdien [75]

2.2.3. cathétérisme veineux :

Les dosages étagés de calcitonine par cathétérisme veineux recherchent un gradient de calcitonine signant une métastase [76]. Ces dosages réalisés par ponction de la veine fémorale peuvent être gênés par la chirurgie antérieure. Ils sont utilisés pour rechercher une métastase avec un taux de calcitonine restant élevé après l'intervention alors que les examens morphologiques sont négatifs.

3. Bilan complémentaire :

Une fois le diagnostic porté, il faut réaliser :

- **Une recherche préopératoire systématique d'une NEM 2 avant l'intervention, même lorsqu'il s'agit d'une forme apparemment sporadique :**
- Un dosage de la calcémie et de la parathormone (PTH) 1-84 si la calcémie est élevée.
- Un dosage des catécholamines et métanéphrines urinaires des 24 heures et/ou des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques à la recherche d'un phéochromocytome qu'il est vital de dépister et de traiter avant d'anesthésier le patient pour l'intervention thyroïdienne.
- **Un bilan d'extension :**

Il doit être réalisé lorsque la CT de base dépasse 100 pg/ml dans un CMT établi [77].

Les métastases du CMT sont ubiquitaires, mais elles atteignent préférentiellement les chaînes ganglionnaires cervicales et médiastinales, visualisées par échographie cervicale (bon opérateur) et tomodensitométrie cervico-médiastinale.

Pour les autres localisations, les GTE 2006 recommandent, en présence d'une CT de base élevée (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml), à côté de l'échographie cervicale, un scanner ou une IRM médiastino-pulmonaire, une échographie, un scanner ou une IRM hépatique, et une scintigraphie osseuse. Les autres techniques (cathétérismes de localisation) sont à recommander au cas par cas en raison de l'absence de résultats démontrés dans la stratégie de prise en charge. L'intérêt du PET-scan est encore discuté.

Le scanner et IRM médiastino-pulmonaire recherchent des métastases pulmonaires macro ou micro nodulaires qui sont généralement diffuses dans les deux poumons [35].

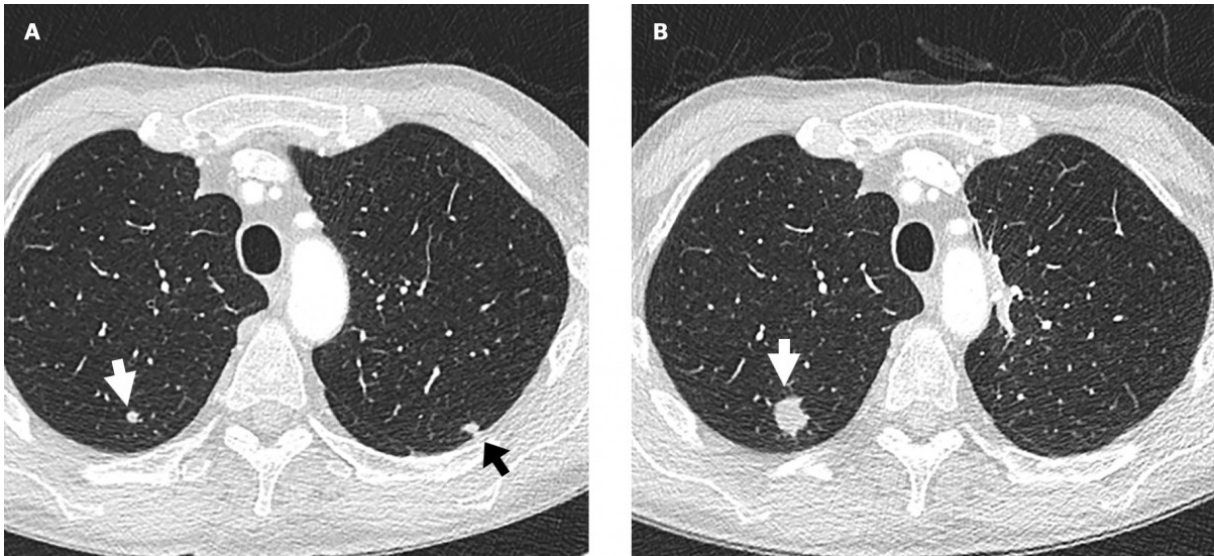


Figure 31 : image scannographique montrant des micronodules pulmonaires métastatiques [78]

Les métastases osseuses sont ostéolytiques ou ostéoblastique et se manifestent par une hyperfixation à la scintigraphie osseuse [35].

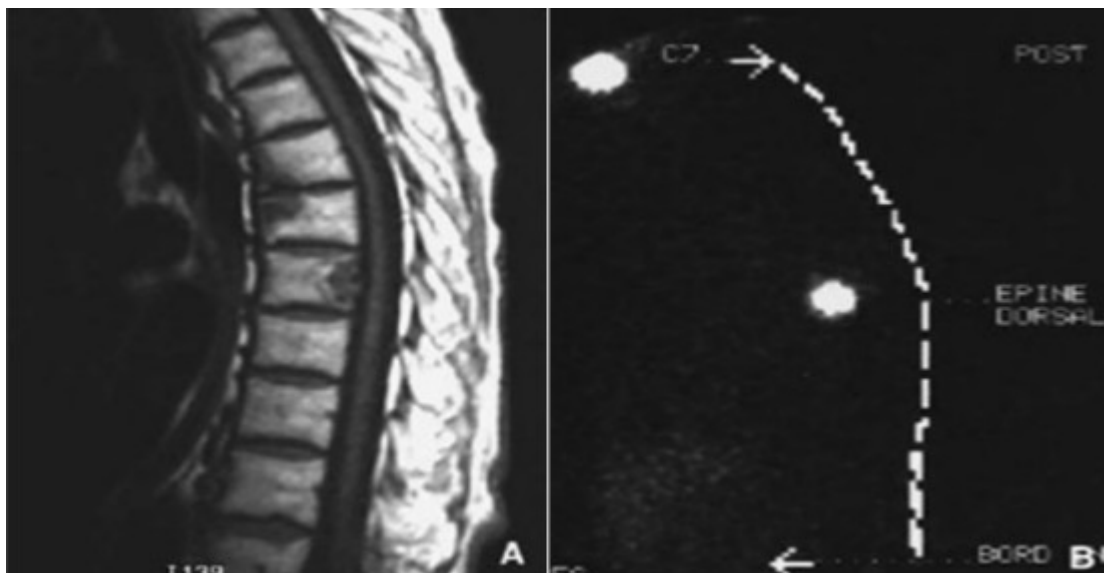


Figure 32 : Métastases osseuses rachidiennes d'un cancer thyroïdien, visualisées à l'imagerie par résonance magnétique (A) et à la scintigraphie (B) [79].

Les métastases hépatiques sont hyperéchogènes à l'échographie, et posent un problème de diagnostic différentiel avec les hémangiomes hépatiques lorsqu'elles sont petites de taille, le scanner, ou de préférence IRM avec injection de produit de contraste, peut être utile pour confirmer la présence de métastases hépatiques (Dromain et al.2003) [35].

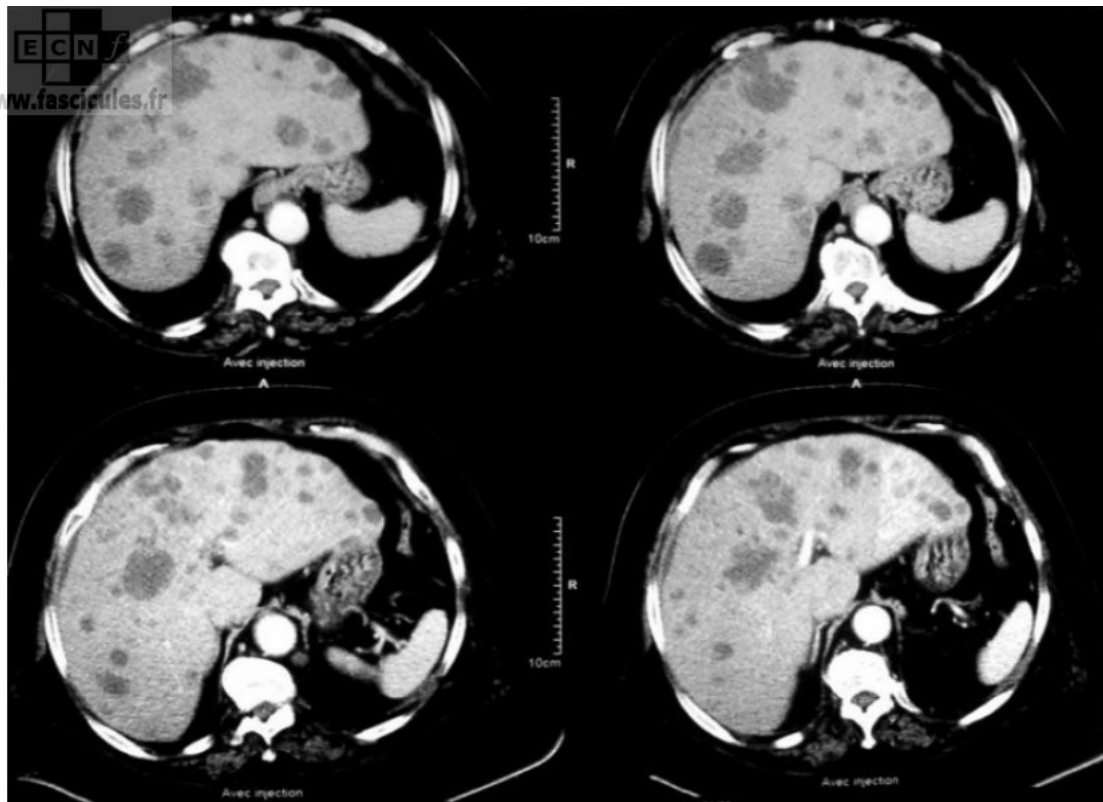


Figure 33 : Scanner abdominal avec injection.

Foie multinodulaire d'allure secondaire. Présence de nombreux nodules hypodenses ne prenant pas le contraste. Ces caractéristiques sont celles de lésions métastatiques hépatiques [80].

La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains auteurs 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 carcinome médullaire de la thyroïde [46].

Dans notre série le bilan d'extension a révélé la présence de métastases dans 42.85% des cas.

- **Un bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique** : 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, auxquelles s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [81], [82]. 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 le TDM [83].

4. Analyse génétique

La découverte d'un CMT impose de se poser la question suivante : s'agit-il d'un CMT isolé sporadique ou du cas index d'une nouvelle famille de NEM2/FMTC ? La réponse à cette question est d'une importance capitale puisqu'elle conditionne la conduite à tenir chez le patient et surtout chez ses apparentés.

Sur le plan pratique, l'enquête familiale doit être la règle devant tout CMT : la mise en évidence d'un contexte familial de CMT (et/ou de phéochromocytome et/ou d'HPT) rend le diagnostic de NEM2 fortement probable, tout comme l'existence d'une association lésionnelle ; la recherche d'une HPT et d'un phéochromocytome associé au CMT doit ainsi faire partie intégrante du bilan initial d'un CMT avant même sa prise en charge chirurgicale. Cependant, ni la négativité de l'enquête familiale, ni la normalité du bilan biologique recherchant un phéochromocytome et une HPT ne permettent d'exclure une forme familiale de CMT [84].

Le diagnostic de certitude est donc l'analyse moléculaire du proto-oncogène RET avec la mise en évidence d'une mutation germinale, analyse qui fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT et doit être réalisée à titre systématique, d'autant plus que 5 à 15% (5 à 7% [35][85] et 6 à 15% [86]) des patients présentant un carcinome thyroïdien médullaire «sporadique» apparent présentent des mutations de la lignée germinale du proto-oncogène RET. En pratique, l'analyse s'effectue sur une simple prise de sang, après information détaillée préalable du patient et son consentement écrit obligatoire (JO du 27 juin 2000, article R 145-15-4) [84].

L'analyse systématique du gène *RET* devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, le diagnostic pré symptomatique et la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque [35] [87].

En cas d'analyse négative du proto-oncogène RET, et en présence de caractéristiques suggérant une tumeur héréditaire (jeune âge au diagnostic, multifocale et bilatérale), un dépistage par la pentagastrine chez des parents du premier degré (de préférence des adultes) est généralement réalisé. Si les résultats du test à la pentagastrine sont normaux chez trois parents au premier degré, la probabilité de devenir héréditaire CMT tombe à un niveau insignifiant (Ball et al, 2000; Gagel & Marx, 2002) [35]. En revanche, trouver une réponse positive à la stimulation de la pentagastrine chez un parent au premier degré ne signifie pas nécessairement que le CMT est héréditaire, car une telle réponse peut être liée à une hyperplasie bénigne des cellules C, en particulier chez les hommes (Guyétant et al, 1997) [35].

En cas de test génétique positif, le test de stimulation à la pentagastrine permet de planifier une intervention chirurgicale au moment approprié [35].

IV. TRAITEMENT :

1. Traitement chirurgical

1.1. Traitement de la tumeur

Le traitement d'un CMT est avant tout chirurgical, l'intervention n'est programmée qu'après avoir éliminé un phéochromocytome associé, même dans les formes sporadiques. La thyroïdectomie doit **être totale** étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes sporadiques [44] [87].

La mortalité de la chirurgie thyroïdienne est faible 2 sur 10000 dans la série de J-P Chigot et J Visset [88]. Par contre, il persiste, quels que soient les progrès de la chirurgie, une certaine morbidité dont l'incidence dépend de l'expérience chirurgicale mais aussi de la lésion à traiter, du volume tumoral, du caractère invasif ou non de la tumeur.

Les complications sont présentées en complications précoces, secondaires et tardives :

➤ **Les Complications précoces :**

- **L'hématome** de la loge thyroïdienne : un hématome compressif représente la complication la plus redoutable de cette chirurgie imposant une action immédiate. [89][90] [91].
- **L'hémorragie** postopératoire peut survenir au cours des 24 heures qui suivent la thyroïdectomie, le plus souvent pendant les 6 ou 8 premières heures. La plupart des hémorragies postopératoires peuvent être évitées par une hémostase per opératoire réalisée plan par plan avec des ligatures vasculaires. [89][91].

- **La paralysie récurrentielle** est secondaire à un étirement, une compression, un écrasement, une section, une électrocoagulation ou encore à une ischémie du nerf récurrent [90] [92].
- **l'infection** : le plus souvent en rapport avec des fautes d'asepsie [90].
- **Les complications secondaires :**
 - **l'hypoparathyroïdie** est la complication la plus fréquente, le plus souvent transitoire. Le diagnostic est le plus souvent biologique et repose sur la calcémie [90] [92].
 - **paralysie récurrentielle unilatérale** : révélée par une dysphonie [90] [92].
- **Les complications tardives :**
 - **l'hypothyroïdie** : prévenue par la supplémentation en hormones thyroïdiennes [90]

La thyroïdectomie totale est associée à un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale [44].

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [44] [87]. L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [44] [93] [94] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infra centimétriques [44] [93] [94] et/ou unilatéraux.

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

Le curage ganglionnaire extensif (central et latéro-cervical bilatéral) est ainsi préconisé pour **les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique**. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire.

Un curage limité au compartiment **latéro-cervical ipsilatéral** peut être proposé pour **un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latéro-cervicales ipsilatérales** [44] [93] [95].

Pour les CMT infra centimétriques, le curage ganglionnaire central est indiqué du fait des possibles métastases ganglionnaires associées et de la sur morbidité induite par une réintervention cervicale [44] [96] [97].

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.

1.2. Traitement du phéochromocytome

En cas de phéochromocytome associé dans le cadre des NEM 2, le traitement de ce dernier doit précéder la thyroïdectomie étant donné le risque vital pendant l'anesthésie si la tumeur surrénale est laissée en place. Une préparation des patients avant la chirurgie par alpha, puis bêta-bloquants et remplissage est nécessaire [87]. La bilatéralité des lésions étant fréquente, certains optent pour la surrénalectomie bilatérale d'emblée, même si la lésion paraît localisée d'un seul côté, suivie du traitement substitutif [98] [99] .

D'autres préfèrent traiter d'abord la surrenale malade, une deuxième intervention pouvant être programmée ultérieurement si la surveillance montre une récurrence controlatérale, d'autant plus que les possibilités d'intervention par coelochirurgie rendent plus aisée cette seconde attitude [100].

Si le phéochromocytome n'est pas encore apparu, il n'y a pas lieu de proposer une surrenalectomie prophylactique car sa pénétrance est incomplète [101]

1.3. Traitement de l'hyperparathyroïdie

Pour l'hyperparathyroïdie, les avis sont partagés entre la parathyroïdectomie totale avec réimplantation d'un fragment d'une des glandes, notamment au niveau de l'avant-bras, et la parathyroïdectomie subtotalaire avec conservation in situ d'une portion bien vascularisée d'une d'entre elles [102] [98].

2. Hormonothérapie post opératoire

Tous les patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale nécessitent un traitement hormonal substitutif .La lévothyroxine (LT4) doit être prise quotidiennement à la dose 1,6 à 2 µg/kg/j. [103] [104]. L'efficacité du traitement doit être contrôlée par un dosage de TSH 4 à 6 semaines après le début du traitement [103].

3. 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 à 70 % [105].

S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements est à discuter de façon pluridisciplinaire.

4. Traitement de métastase

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

En cas métastases identifiables multiples non opérables, les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative.

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ, une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire et sans bénéfice sur la survie [107] [108] [109] [110], mais présente néanmoins des effets secondaires remarquables. L'utilisation chimiothérapie devrait donc être limitée aux patients avec une maladie métastatique rapidement progressive [35].

La radiothérapie cervico-médiastinale a pour certains un effet antitumoral faible même après fortes doses et est utilisée essentiellement à visée antalgiques dans les métastases osseuses [40].

Pour d'autres la radiothérapie externe (50 Gy en 25 séances et 5 semaines) semble être efficace chez certains patients avec des tumeurs inopérables et induit une stabilisation à long terme de leurs lésions et permet également de diminuer d'un facteur de 2 à 4 le risque de récurrences cervicales chez les patients présentant une persistance de calcitonine élevée après une chirurgie complète (Schlumberger et al ; Brierley et al; Fersht et al)[35]. Entre 1975 et 1993, 12 patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde ont été traités au département de radiothérapie de l'Institut portugais d'oncologie à Porto ; tous avaient une tumeur résiduelle après la chirurgie et avaient subi un traitement par radiothérapie externe. ; la période de suivi variait de 36 à 180 mois, avec une médiane de 78 mois; 8 patients (66,7%) sont en vie, 5 d'entre eux ne présentent aucun signe de maladie [111].

5. Nouvelle approche thérapeutique

En cas de persistance de la maladie tumorale après chirurgie, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et d'efficacité souvent limitée. Des approches thérapeutiques sont actuellement en cours de développement chez les patients porteurs d'un carcinome médullaire de la thyroïde non guéri par la chirurgie, mais la place de chaque traitement reste à préciser [112] [115] [117].

5.1. Immunothérapie

La stimulation de la réponse immunitaire physiologique contre les antigènes tumoraux pourrait permettre une régression de la masse tumorale. En effet, le système immunitaire a les moyens de lutter contre les cellules tumorales. Cependant le système immunitaire semble dépassé. En thérapeutique, la stimulation de la réponse immunitaire physiologique peut se faire, soit par vaccination par les cellules dendritiques matures en transférant des cellules dendritiques matures capables de lutter contre un antigène spécifique (calcitonine ou ACE) [112], soit en transférant des molécules immunostimulantes (l'interleukine 2 et l'interleukine) [113].

5.2. Radio-immunothérapie

Le carcinome médullaire de la thyroïde se caractérise par une expression membranaire intense de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). La radio-immunothérapie utilise des anticorps dirigés spécifiquement contre l'ACE, marqués avec un isotope radioactif [114].

L'intérêt de ce traitement sur la survie des patients n'a cependant été prouvé que pour les carcinomes médullaires de la thyroïde évolutifs, ayant un temps de doublement de la calcitonine inférieur à deux ans. La toxicité de ce traitement était surtout médullaire et hépatique [114].

Certaines équipes se sont intéressées à l'association chimiothérapie (dacarbazine ou placicaxel) et radio-immunothérapie et ont conclu que l'association chimiothérapie et radio-immunothérapie pourrait avoir un effet synergique anti tumoral dans le cancer médullaire de la thyroïde [115] [116].

5.3. Thérapeutiques ayant pour cible le gène RET ou sa protéine : Utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine-kinase :

Un inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase de la protéine RET pourrait être utile dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde en inhibant l'activité oncogénique induite par la protéine RET.

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase pourraient potentialiser l'efficacité de la chimiothérapie. Une étude internationale de phase ½ associant l'imatinib et une chimiothérapie par dacarbazine et capécitabine est actuellement en cours. L'association de plusieurs inhibiteurs de tyrosine-kinase pourrait également avoir un intérêt [117].

L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine-kinase seuls ou en association pourrait donc être intéressante dans les cancers médullaires de la thyroïde. Deux protocoles multicentriques internationaux de phase 2 sont actuellement en cours afin d'évaluer de façon plus précise l'intérêt de ces traitements en monothérapie [117]

Cependant aucun inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase du RET n'est cependant disponible à ce jour [117].

V. Surveillance

En post-opératoire, la vérification du taux de CT de base est effectuée 8 jours après la thyroïdectomie, un dosage d'ACE (s'il était pathologique en préopératoire) et un test à la pentagastrine 6 semaines après.

Cette surveillance a trois buts :

- Le contrôle de l'efficacité du traitement hormonal
- Le dépistage des récidives locales et des métastases ganglionnaires
- Le dépistage des métastases à distances [118] [119].

La guérison est définie par un pic de CT inférieur à 10 pg/ml sous pentagastrine. Par la suite, la CT de base doit être évaluée tous les ans au minimum.

Si le test pentagastrine postopératoire est normal, un dosage annuel de la CT de base suffit avec un test de stimulation de pentagastrine de principe à 5 ans, qui est même discuté si la CT reste indétectable. Dans les formes familiales apparemment isolées, la recherche d'un phéochromocytome et d'une hyperparathyroïdie doit être répétée par **des dosages annuels de métanéphrines et de calcémie**, même si la mutation trouvée n'est pas celle habituellement rencontrée dans les NEM : ces affections peuvent se manifester des années après la thyroïdectomie et un CMTF peut être classé ultérieurement parmi les NEM [77].

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 [77].

- **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 [120] [102].

- **Si la chirurgie de première intention a été correcte**, la recherche des localisations du cancer dépend du **taux basal de CT**. S'il est peu élevé (< 50 ou 100 pg/ml), les lésions sont habituellement dans la région cervicale. Il faut alors se contenter d'une surveillance bi-annuelle de la CT [77]. Si la CT est franchement augmentée, ou augmente rapidement ainsi que l'ACE, un bilan d'extension doit être réalisé. Dans ces cas, les traitements non chirurgicaux (radiothérapie externe palliative, chimiothérapie) doivent être discutés au cas par cas dans le cadre des réunions de concertations multidisciplinaires [102].

VI. Pronostic

Le pronostic global des CMT est globalement favorable avec un taux de survie de 78.2% à 5ans et 61.4% à 10 ans [28]. Les chiffres publiés par les études plus récentes sont meilleurs (taux de survie de 85.7% à 5 ans, 78.4% à 10 ans) [13] et cela tient en grande partie au dépistage en particulier des formes familiales, avec thyroïdectomie précoce. Plusieurs facteurs pronostiques ont été établis pour le cancer médullaire de la thyroïde.

1. Clinique :

- **l'âge** : Age <45ans est un élément de bon pronostic [121].
- **le sexe** : les femmes présentent des tumeurs significativement plus petites et une répartition par stade plus favorable que les hommes [26].
- **la taille tumorale** :

La taille importante du cancer au moment du diagnostic est un signe de mauvais pronostic. Une tumeur >3 cm est fréquemment accompagnée de ganglions cervicaux palpables et est associée à un risque de métastases à distance quatre fois plus élevé que les tumeurs <1 cm [26].

- **formes cliniques** : le pronostic des formes sporadiques et de la néoplasie endocrinienne multiple 2A reste relativement favorable par rapport au pronostic de la néoplasie endocrinienne multiple 2B [121].

Les patients atteints de **néoplasie endocrinienne multiple de type 2 A** avaient un taux de survie significativement supérieur à celui des patients présentant une variété sporadique, mais la plupart des patients présentant des tumeurs sporadiques étaient plus âgés et avaient une maladie plus avancée. **Aucune différence dans les taux de survie n'a été trouvée** lorsque les patients de ces deux groupes étaient appariés pour l'âge [121].

Le pronostic apparemment médiocre des patients présentant une variété sporadique de CMT peut être lié à leur **âge de détection** plutôt qu'à des différences inhérentes aux formes de la maladie.

La néoplasie endocrinienne multiple 2B : présente une gravité pronostique liée à l'agressivité particulière du carcinome médullaire de la thyroïde et sa survenue à un âge très jeune nécessitant une thyroïdectomie dans la première année de vie, voire avant l'âge de six mois [103].

2. Biologique:

- **Le taux pré- opératoire de CT et d'ACE** est corrélé à la taille de la tumeur et est également un facteur de bon pronostic **s'il est faible**, mais des taux élevés ne prédisent pas forcément l'absence de normalisation postopératoire [42].
- **Après l'intervention, la normalisation de la CT basale et stimulée** prédit un **pronostic excellent** (97,7 % de survie à 10 ans). Chez les sujets non guéris biologiquement (57 % de la population), la survie était encore de 80,2 % à 5 ans et de 70,3 % à 10 ans [101].
- **le carcinome médullaire de la thyroïde dépisté avant l'intervention par un dosage de CT** est également de bon pronostic [26] [40].

3. Histologique :

Tableau 12 : Classification pTNM

T	pT1	Tumeur <2cm
	pT2	Tumeur 2–4cm
	pT3	Tumeur >4cm ou invasion extrathyroïdienne minime (muscle, tissu adipeux perithyroïdien)
	pT4	pT4a : invasion macroscopique : tissu adipeux, larynx, trachée, œsophage, le nerf laryngée pT4b : invasion du fascia prévertébral, des carotides et des vaisseaux médiastinaux
N	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
	N1a	Envahissement ganglionnaire du niveau VI (prétrachéaux, paratrachéaux, pré-laryngés)
	N2a	Autres envahissements ganglionnaires (latéro-cervical et/ou médiastinal)
M	M0	Absence de métastase
	M1	Présence de métastase à distance
R	Rx	Résidu tumoral inconnu
	R0	Pas de résidu tumoral
	R1	Résidu tumoral macroscopique
	R2	Résidu tumoral microscopique

- **stade tumoral [26] [103]** : Les taux de survie à 10 ans sont :
 - Stade I : T1 N0 M0 :100%
 - Stade II : T2N0M0 :93%
 - Stade III : T3N0M0, T1 T3 N1 a M0 :71%
 - Stade IV : T1–T3N1bM0, T4M1 :20%
- **Élément morphologique** : assez peu de facteurs pronostiques ont été retenus, car ils sont en général d'un **poids plus faible** que les éléments cliniques. Les éléments de mauvais pronostic sont :
 1. La nécrose tumorale
 2. L'immunoréactivité anti-CT inférieure à 50 %,
 3. L'indice de prolifération mesuré par le Ki-67 supérieur à 4 % [122],
 4. Le contingent oxyphile dominant,
 5. Les aspects squameux [26].

Des facteurs plus récents sur des séries plus courtes ont été rapportés comme la présence de nids isolés tumoraux extra thyroïdiens [105]. Un stroma desmoplastique et l'expression de la fibroblast activation protein alpha (FAP-a) et de la tenascine C seraient des marqueurs à risque de métastases ganglionnaires [13].

À l'inverse, les CMT encapsulés seraient d'évolution particulièrement favorable [96].

En analyse multi variée, seuls **l'âge et le stade [101] ou le stade seul [49] demeurent des facteurs prédictifs indépendants.**

4. Thérapeutique :

Un traitement chirurgical adéquat par thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire s'accompagne d'un taux faible de résidu tumoral locorégional, permet de réduire le risque de rechute ganglionnaire et diminuera alors le taux de réintervention chirurgicale après une chirurgie initiale dont les résultats restent médiocres [103] [35].

Tableau 13 : facteurs pronostiques

Facteurs	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Age	<45ans	>45ans
Sexe	Féminin	Masculin
Formes cliniques	Sporadique/NEM2A	NEM2B
Calcitonine plasmatique	Basse	Elevée
ACE plasmatique	Bas	Elevé
Stade TNM	Bas	Elevé
Une immunoréactivité anti-CT	Elevé	basse
Coloration amyloïde	Positive	négative
Présence de capsule	oui	non
Résection chirurgicale	complète	incomplète

CONCLUSION

Le CMT reste un cancer rare, il ne représente que 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.

Ce travail nous a permis d'exposer les particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de cette pathologie.

Le carcinome médullaire de la thyroïde touche principalement l'adulte jeune sans prédominance de sexe. Son principal mode de révélation est le nodule thyroïdien.

Le diagnostic peut être suggéré par l'examen cytologique du produit de ponction du nodule tumoral dans le tiers des cas et par le dosage de la calcitonine sérique de base et après stimulation par la pentagastrine. **La calcitonine sérique est un marqueur biologique sensible mais peu spécifique de ce cancer** dont la concentration est corrélée au volume tumoral. Sa réalisation systématique devant tout nodule thyroïdien **est toujours controversée** mais doit obligatoirement être mesurée chez **les patients à haut risque** du carcinome médullaire de la thyroïde. L'interprétation de la concentration de calcitonine à l'échelon individuel doit tenir compte des circonstances où une hyperplasie bénigne des cellules C peut être observée. L'ACE est un marqueur moins fiable.

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années grâce à **l'analyse moléculaire du gène RET**, marqueur génétique accessible en routine. Ainsi, la **réalisation systématique** de cette analyse devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, ce qui conduira au dépistage génétique qui peut aboutir en cas de résultat positif, à proposer aux membres de la famille porteurs de l'anomalie génétique, **une chirurgie thyroïdienne prophylactique**; en fonction de la mutation de RET, et un dépistage précoce des autres atteintes endocriniennes.

C'est un cancer lymphophile (où l'extension ganglionnaire peut être observée pour des tumeurs de 5 mm), mais qui possède aussi une remarquable diffusion métastatique par voie hématogène.

Le traitement de première intention du cancer médullaire de la thyroïde consiste en une **thyroïdectomie totale associée à un curage récurrentiel bilatéral et à un curage jugulocarotidien au moins unilatéral**. Afin de réaliser cette chirurgie dans de bonnes conditions et en un seul temps opératoire, il convient de diagnostiquer le carcinome médullaire de la thyroïde **en préopératoire**.

Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative. La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité. La radiothérapie a été proposée pour retarder la survenue des rechutes.

Le pronostic des CMT est globalement favorable, il est essentiellement lié au **stade anatomoclinique, à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et à l'âge** du patient au moment du diagnostic. 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.

RESUMES

RESUME

Introduction: le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens. Malgré sa rareté, il suscite un grand intérêt vu sa gravité particulière et son caractère héréditaire dans plus de 25% des cas.

Objectif: d'exposer les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et histopathologies de ces cancers, ainsi que les modalités de traitement et de surveillance.

Patients et méthodes: Notre travail a consisté en une étude rétrospective de sept patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde, hospitalisés au sein du service d'ORL du CHU Hassan II de Fès durant la période s'étalant de janvier 2011 à décembre 2017.

Résultats: une légère prédominance féminine (sex-ratio = 0.75), un âge moyen de 45 ans, avec un pic de fréquence entre 30 ans et 36 ans. Le nodule thyroïdien représente 42.85% des manifestations cliniques. À l'échographie cervicale, la majorité des nodules étaient hypoéchogènes 66.66%, avec présence d'adénopathie cervicale dans 42.85% des cas. La calcitonémie réalisée en préopératoire et revenant élevée dans 42.85%. Dans notre étude la recherche de NEM était positive chez deux patients 28.57%. Les métastases à distance ont été objectivées dans 42.85% des cas. Sur le plan thérapeutique tous nos patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Un curage ganglionnaire a été associé chez quatre patients 57.14%. Une patiente a bénéficié de chimiothérapie pour extension locorégionale œsophagienne. Les suites postopératoires ont été simples chez la majorité de nos patients.

Conclusion: En vue de ces résultats et après revue de la littérature, l'absence de dosage de calcitonine en préopératoire conduit à un retard diagnostique du carcinome médullaire et un taux élevé de métastases et de reprises chirurgicales.

SUMMARY

Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) accounts for 5 to 10% of thyroid cancers. In spite of its rarity, it arouses a great interest because of its particular gravity and its hereditary character in more than 25% of the cases.

Objective: Through this work, we exposed the different epidemiological, clinical, paraclinical, and histopathological aspects of these cancers, as well as the treatment and surveillance modalities .

Patients and methods: Our work is retrospective study of seven patients with medullary thyroid carcinoma hospitalized in otorhinolaryngology department of HASSAN II University Hospital in fez during the period between January 2011 and December 2017.

Results: a slight female predominance (sex ratio = 0.75), an average age of 45, with a peak between 30–36 years . Thyroid nodule accounts for 42.85% of clinical manifestations. In cervical ultrasound, the majority of nodules were hypoechoic 66.66%, with adenopathy in 42.85% of cases. The rate of basal preoperative calcitoninemia returning high in 42.85 % of cases. In our study the search for MEN was positive in 28.57%. Remote metastases were objectified in 42.85% of cases. Therapeutically, all our patients underwent total thyroidectomy. Ganglion dissection was associated in four patients 57.14%. One patient received chemotherapy for oesophageal locoregional extension. Postoperative follow-up was simple in the majority of our patients.

Conclusion: In view of these results and after review of the literature, the absence of preoperative calcitonin dosing leads to a delayed diagnosis of medullary carcinoma and a high rate of metastasis and surgical revision.

المخلص

المقدمة:

يمثل سرطان النقي الدرقي من 5 إلى 10 % من مجموع سرطانات الدرقية. يتير اهتماما كبيرا نظرا لوخامته الخاصة وخاصيته الوراثية في 25 % من الحالات رغم ندرته.

الأهداف:

يتجلى الهدف في عرض مختلف المظاهر الوبائية والسريرية واللاسريرية والنسجية المرضية لهذه السرطانات، وكذلك طرق العلاج والمتابعة.

المرضى والوسائل:

لقد قمنا بدراسة استعادية لسبع مرضى مصابين بسرطان النقي الدرقي، ثم استشفائهم بمصلحة أمراض الأنف والأذن والحنجرة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال مدة امتدت من يناير 2011 إلى دجنبر 2017.

النتائج:

لاحظنا هيمنة طفيفة للجنس الأنثوي (نسبة الجنس : 0,75)، وبلغ متوسط الأعمار 45 سنة، وبذروة تردد بين 30 و36 سنة. مثلت العقيدة الدرقية 42,85 % من مجموع المظاهر السريرية، تبين عند المصدئية العنقية أنه ناقص الصدى في 66,66 % من الحالات، وبوجود تضخم عقدي عنقي في 42,85 % من الحالات. أنجز اختبار كالسيتونين الدم قبل العملية، ولقد كان مرتفعا في 42,85 % من الحالات. تم البحث في دراستنا عن تكون الورم الصماوي المتعدد والذي كان إيجابيا في 28,57 %. خضع جميع المرضى على المستوى العلاجي لاستئصال الكلي الغدة الدرقية، مصاحبا بالاستئصال العقدي عند أربع مرضى بنسبة 57,14 %، وبالعلاج كيميائي من أجل تمدد محلي جهوي مريئي عند مريضة واحدة. سجلنا حالة واحدة لنقص كالسيوم الدم العابر (14.28 %) وحالة شلل العصب الراجع (14.28 %) في المرحلة التالية للعملية، بينما كانت عادية عند جميع المرضى.

الخلاصة:

تبين على ضوء هذه النتائج وبعض المقالات الطبية أن غياب قياس الكالسيتونين قبل العملية يؤدي إلى تأخر علاج سرطان النقي الدرقي وارتفاع معدل النقيلات وإعادة العمليات.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Chapuis Y, Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*, 1997.1:10002-A-
- [2]. Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alexandre JH, Hureau J. Le drainage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965;90: 445-64
- [3]. FRANK. H, NETTER, MD: atlas d'anatomie, 5e édition
- [4]. Reed AF, The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid.
- [5]. Jean Tramalloni ,Hervé Monpeyssen . 1 - Thyroïde normale et variantes Echographie de la thyroïde (2e édition) 2013, Pages 1-26.
- [6]. Harish K.Neck dissection : radical to conservatrice.*Word J surg Oncol* 2005 :3
- [7]. Atlas d'Histologie humaine et animale.Glandes endocrines
- [8]. A.Ryndak-Swiercz Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde
- [9]. Structure et physiologie thyroïdienne. 2011 Elsevier Masson SAS 10-002-B10
- [10]. Perlemuter,J-Thomas Endocrinologie: connaissance et pratique; 4ème édition 2003, 122-212
- [11]. Magro G, Grasso S. Sustentacular cells in sporadic paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: report of a case with diagnostic and histogenetic considerations. *Pathol Res Pract* 2000;196:55-9
- [12]. Hedinger CH, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1988
- [13]. Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, HouckeLecomte M, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Hum Pathol* 1998;29:1078-84
- [14]. DeLellis RA, Wolfe HJ. Calcitonin immunohistochemistry. In : De Lellis RA ed. *Diagnostic immunohistochemistry*. New York : Masson, 1981 : 61-74
- [15]. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289:437-41
- [16]. Guyetant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guérin O, et al. Sexrelated C-cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:42-47

- [17]. 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
- [18]. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425–7
- [19]. 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
- [20]. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C- cell hyperplasia: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 1996 ; 77 : 750–756
- [21]. Komminoth P, Roth J, Saremaslani P, Matias-Guiu X, Wolfe HJ, Heitz PU. Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in the human thyroid. A marker for medullary thyroid carcinoma and primary C-cell hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 399–411
- [22]. Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 1986;57:377—9.
- [23]. Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989; 124:331—5.
- [24]. ANAES Publications: Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (Septembre 1997).
- [25]. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Third series ed. Washington : Armed forces institute of pathology, 1992.
- [26]. Bergholm U, Adami HO, Bergström R, Johansson H, Lundell G, Telenius-Berg M, and the Swedish MTC Study Group. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary Thyroid carcinoma. *Cancer* 1989 ; 63 : 1196– 1204

- [27]. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, DiCoscio G et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826–829.
- [28]. Saad MF, Ordonnez NG, Rashid RK, Guido JJ, Stratton–Hill C Jr, Hickey RC et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63 : 319–342
- [29]. Hazard, JB, Hawk, WA, and Crile, G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid—a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959; 19: 152–161
- [30]. Hundahl, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985– 1995. *Cancer* 1998; 83: 2638–2648
- [31]. 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
- [32]. Melvin, KEW, Miller, HH, and Tashjian, AH Jr. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *N Engl J Med.* 1971; 285: 1115–1120
- [33]. Lairmore, TC, Howe, JR, Korte, JA, Dilley, WG, Aine, L, Aine, E, Wells, SA Jr, and Donis–Keller, H. Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A. *Genomics.* 1991; 9: 181–192
- [34]. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 : 156–61
- [35]. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299–310
- [36]. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, Van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828–35.

- [37]. Anales d'endocrinologie ,carcinome medullaire de la thyroïde . Encyclopédie Orphanet.
- [38]. Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P. neoplasies endocriniennes multiples de type 2. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie- Nutrition, 10-036-A-08, 1999, 6p
- [39]. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328:553-9.
- [40]. 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.
- [41]. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer 2007;14:587-99
- [42]. d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. Eur J Endocrinol 2007;156:569-75
- [43]. R. Cohen, H. Bihan, B. Franc. Cancer médullaire de la thyroïde. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris), Endocrinologie- Nutrition, 10-008-B-10, 2008
- [44]. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2070-5
- [45]. collo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2070-5.
- [46]. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. J Surg Oncol 2005;89:122-9
- [47]. Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. Causes of death in patients with medullary cancer of the thyroid. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine. Presse Med 1996;25: 1819-22
- [48]. Le carcinome médullaire de la thyroïde. À propos de 7 cas W. Abid * , A. Chenitir, I. Nacef, M. Ben Amor, I. Hriga, O. Ben Gamra, S. Zribi, C. Mbarek, A. El Khedim Service d'ORL, hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisi

- [49]. 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.
- [50]. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E 2000 Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab* 85:919–922
- [51]. Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–2
- [52]. 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.
- [53]. 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
- [54]. 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
- [55]. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002;26:886–90.
- [56]. Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–8
- [57]. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425–7

- [58]. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, 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.
- [59]. 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
- [60]. Cohen R, Quidville V, Bihan H. Medullary thyroid carcinoma and hormones. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154:109–16
- [61]. Becker KL, Snider RH, Moore CF, Monaghan KG, Silva OL. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol* 1979; 92:746–51. [123] Becker KL, Geelhoed G, O'Neill W, Monaghan KG, Snider RH, Moore CF, et al. Calcitonin in tissues of thyroidectomized monkey. *Experientia* 1980;36:609–10
- [62]. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Keller U, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin-I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578–84
- [63]. Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A, Horl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int* 2006;70:201420
- [64]. Dilkes M, Yadlapalli S. Is Cytology Useful in Predicting Thyroid Cancer? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2007; 52:137
- [65]. Tramalloni J, Monpeyssen H, Correias JM, Helenon O. Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology. *J Radiol.* 2009; 90(3 Pt 2):362–70
- [66]. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108: 156–9
- [67]. Kumar PV, Hodjaati H, Monabati A, Talei A. Medullary thyroid carcinoma, rare cytologic findings. *Acta Cytol* 2000;44:181–4

- [68]. Zedenius J, Dwight T, Robinson BG, Delbridge L, Backdahl M, Wallin G, et al. A rapid method for DNA extraction from fine-needle aspiration biopsies of thyroid tumors, and subsequent RET mutation analysis. *Cancer Detect Prev* 1998;2:544-8
- [69]. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neckmasses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2115-8
- [70]. Lopez-Fronty S, Archambeaud-Mouveroux F Intérêt de la cytoponction thyroïdienne échoguidée dans le dépistage des cancers thyroïdiens : résultats préliminaires d'une étude de 613 nodules. Communication 098 Service de médecine interne B- endocrinologie diabétologie, hôpital du Cluzeau
- [71]. Judy Jin, Scott M. Wilhelm, Christopher R. McHenry, Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy. *The American Journal of Surgery* (2009) 197, 320-324
- [72]. Viateau-Poncin J. Échographie thyroïdienne. 2° Ed. Paris: ed Vigot;1992.
- [73]. Dr Gilles Russ, TIRADS, Centre de Pathologie et d'Imagerie - Paris 14ème et Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
- [74]. Leenhardt L , Borson-Chazot F, Calzada M, Carnaille B, Charrie A, CochandPriollet B, et al. Guide de bonnes pratiques pour l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol.* 2011;72(4S1):H1-H26
- [75]. M. Mathonnet. *Annales de chirurgie* 131 (2006) 577-582 ; La taille thyroïdienne .
- [76]. Guerrier B, Zanaret M, Clech GL, Santini J. Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Les monographies amplifon. Édition 2006; 41: 31-36, 169-179.
- [77]. Recommandations GTE en ligne sur http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pagelD=sommaire_gte.
- [78]. PD Dr méd. Dr phil. nat. Sacha Rothschild^{a,b}, Dr méd. Alexandros Papachristofilou^{b,c}, Dr méd. Kathleen Jahn^{b,d}, Prof. Dr méd. Jens Bremerich^{b,e}, PD Dr méd. Spasenija Savic Prince^{b,f}, Dr méd. Wolfgang Moersig^{b,g}

- [79]. L. Leenhardt, F. Ménégaux, B. Franc, C. Hoang, S. Salem, M. O. Bernier, et al. Cancers de la thyroïde. 2005 ;10-008-A-50
- [80]. Collection de l'ECN en fascicules ;image numéro 39.
- [81]. 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
- [82]. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122-9.
- [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]. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene
- [85]. Horvit PK, Gagel RF 1997 Editorial: The goitrous patient with an elevated serum calcitonin—what to do? *J Clin Endocrinol Metab* 82:335-337
- [86]. 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.
- [87]. Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. *Annales d'Endocrinologie* Octobre 2007 , 68 : 325- 331
- [88]. VISSET J.CHIGOT JP. Le traitement du cancer du corps thyroïde. Rapport présenté au 100ème congrès français de chirurgie. Paris 5-7 octobre 1998
- [89]. Lebuffe G, Andrieu G, Jany T, Carnaille B, Vallet B. Anesthésie-réanimation dans la chirurgie de la glande thyroïde. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2007- 36-590-A-10.
- [90]. CHAPUIS Y. Risques et complications de la chirurgie thyroïdienne. *Rev. Prat.* Paris.1996.46.2325-9.
- [91]. Tran Ba Huy P, Kania R. Thyroïdectomie. *EMC-Chirurgie* 2004;1(3) :187210

- [92]. Cox AE, LeBeau SO. Diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Radiol Clin N Am* 2011; 49(3):453–62
- [93]. 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
- [94]. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extend of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7
- [95]. Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53
- [96]. 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.
- [97]. 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
- [98]. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995;238: 363–7.
- [99]. Heshmati HM, Gharib H, Van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997;103:60–9
- [100]. Chigot JP, Menegaux F, Movschin M, Diallo O, Paraskevas A. Surrénalectomie laparoscopique dans les phéochromocytomes. *Presse Med* 1998;27:359–60
- [101]. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88: 1139–48
- [102]. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32: 754–65
- [103]. Do Cao C, Wemeau JL. Cancer de la thyroïde. EMC– AKOS (Traite de Médecine).2008 ; [3–05008]

- [104]. Do Cao C, Wemeau JL. Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *Presse Med.* 2009; 38(2): 210-219
- [105]. 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
- [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]. 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
- [108]. Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocine and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715-8
- [109]. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763-5.
- [110]. Stein R, Chen S, Reed L, et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of Dacarbazine *Cancer* 2002;94:51-61.
- [111]. *M A Costa, O Sousa, I Azevedo, C Castro, T Fernandes, E Vieira* *The role of external radiotherapy in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid*
- [112]. Schott M, Seissler J, Lettmann M, et al. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4965- 9
- [113]. D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron. Le carcinome médullaire de la thyroïde : les nouvelles approches thérapeutiques. *Annales d'Endocrinologie* 2007:68 ; 37-4
- [114]. Chatal J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anticarcinoembryonic-antigen radio-immunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705-11

- [115]. Kraeber-Bodéré F, Sai-Maurel C, Campion L, et al. Enhanced antitumor activity of combined pretargeted radio-immunotherapy and paclitaxel in medullary thyroid cancer xenograft. *Mol Cancer Ther* 2002;1:267-74.
- [116]. Stein R, Chen S, Reed L, Richel H, Goldenberg D. Combining Radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2002;94:51-61.
- [117]. Strock C, Park J, Rosen D, et al. Activity of irinotecan and the tyrosine kinase inhibitor cep-751 in medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:79-84
- [118]. CHEHAB F, LAKHLOUFI A, BOUZIDI A. La surveillance post-opératoire du cancer thyroïdien. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.* 1997.37.6.495-500
- [119]. MELLIERE D, BERRAHAL D, HINDIE E, JEANGUILLAUME C, BEQUEMIN JP, LANGE F. Surveillance après traitement des cancers thyroïdiens différenciés. *Ann. Chir.* 2000.125.856-60.
- [120]. Komorowski RA, Hanson GA. Occult pathology in the Young Adult an autopsy study of 138 patients without clinical disease. *Hum Pathol* 1988 ; 19 : 689-696
- [121]. Samaan, NA, Schultz, PN, and Hickey, RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 801-805
- [122]. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mölne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:2093-7