



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE

Présenté et soutenu par : *CHEROUAT Messouda*
FANTAZI Khadidja
SERRAJ Hassina

Le : 20/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Dr BENHYZIA H* (MC- UFM Constantine).

Rapporteur : *M KABOUCHE S* (MC - UFM Constantine)

Examineurs : *Mme SEDRATI K* (Assistant 1 -UFM Constantine).

Co-encadreure : *Dr CHAKMAK L* (Service ORL-CHU Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016

Remerciements

Mes remerciements vont en premier lieu au bon DIEU tout puissant de me donner la force pour survivre ; ainsi que la volonté pour dépasser toutes les difficultés et de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

Remerciements

Nous tenons à remercier très sincèrement le professeur Mme SATTI DALILA, responsable de la filière de la génétique de nous avoir donné la chance pour continuer nos études au sein de sa spécialité que nous avons eu un grand plaisir de travailler sous sa direction.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer toutes nos profondes gratitude et Remerciements à notre encadreur Mr KABOUCHÉ SAMY pour avoir accepté la responsabilité de diriger ce travail malgré ces nombreuses obligations. Merci pour ses conseils précieux, son aide, sa gentillesse, ses encouragements et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Grands remerciements à Mme CHAKMAK LYNDIA pour son aide précieuse lors de la réalisation de la partie pratique. Merci beaucoup.

Nous tenons à remercier les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail :

Nos remerciements et gratitude à Mme BENHYZIA.H d'être le président du jury et d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Nous remercions également Mme SEDRATI.K d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner notre travail. Merci pour sa gentillesse et encouragement.

Nos sincères remerciements à notre chef de département Mr MADACI.B pour sa gentillesse.

Nos remerciements vont également vers toute l'équipe du service d'ORL du CHU Constantine et l'équipe du laboratoire de biochimie et hormonologie et à tous doctorants.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à l'ensemble de tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation le long de notre parcours pédagogique.

Enfin Merci à toute personne qui a participé de près ou de loin directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

MERCI POUR VOUS TOUS

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

*A ma mère **FATIHA** la plus belle chose dans ma vie, aucune dédicace ne pourrait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous sacrifice que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A Mon père **SACI** qui m'a laissé un grand vide dans ma vie par son décès j'aurais souhaité la présence de papa ce jour.*

*A mes sœurs **SARA BESMA** et **WARDA** son marie **HAMZA** et son petit prince **LOUAI**.*

*A mon frère **LAZGHAD** dieu le préserve.*

*A mes amies : **HASSINA, KHADIDJA, SOUMIA, INES. WAHIDA, FATIMA, GHANIA, ISMAHAN, MERIEME, NEJWA.***

A mes oncles et mes tantes et leurs enfants

*A mes familles **CHEROUAT ET ZIADI CHIBANE.***

*A mon encadreur **DR CHAKMAK.L***

A toutes les personnes qui m'ont donné le courage pour faire ce travail

CHEROUATE MESSOUDA

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

*A ma mère **FATIHA** la plus belle chose dans ma vie, aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A Mon père **MEHAMED** qui m'a laissé un grand vide dans ma vie de par son décès je souhaiterais la présence de papa ce jour.*

*A mes sœurs **HANENE NADIA** et **MERIEME** et leurs enfants et leurs petits princes **IYAD** et **MOHAMED MAMOUN** et la princesse **DJANA**.*

*A mon frère **ISHAQUE** dieu le préserve.*

*A mes amies : **MESSOUDA, KHADIDJA, SOUMIA, INES**.*

A mes oncles et mes tantes et ses enfants

*A toute la famille **SERREDJ**.*

A toutes les personnes qui m'ont donné le courage pour faire ce travail

SERREDJ HASSINA

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

*A mon père **ABD ELHADI** pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*A ma mère **FAHIMA**, qui m'a aidé à aller toujours en avant et n'a pas ménagé ces forces pour me rendre la vie.*

*A mes sœurs et frères : **NEDJMA** et **ZAHRA** et frère **MOHAMED** et **KHALIL***

*A mon mari **ALI** sans ton aide, tes conseils et te encouragements ce travail n'aurait vu le jour, Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein.*

*A mes oncles et mes tantes et toute la famille **FANTAZI** et **MIHOUBI***

*A mes amies : **HASSINA, MESSOUDA, SOUMIA, INES, KELTOUM, ZINEB.***

*A mon encadreur **DR CHAKMAK.L***

A toutes les personnes qui m'ont donné le courage pour faire ce travail

KHADIDJA FANTAZI

TABLE DES MATIERES

Listes des tableaux	
Listes des figures	
Liste des abréviations	
Lexique	

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION.....	01
Chapitre 01 : Généralités sur la thyroïde.....	03
I. Historique.....	03
II. Embryologie.....	04
III. Anatomie.....	06
III.1. Morphologie.....	06
III.2. Vascularisation.....	07
III.3. Nerf laryngé inférieur.....	08
III.4. Nerf laryngé supérieur.....	09
III.5. Glandes parathyroïdes.....	10
III.6. Le drainage lymphatique.....	10
IV. Histologie.....	12
IV.1. Le follicule en microscopie optique.....	12
IV.2. Le follicule en immunohistochimie	14
IV.3. Le follicule en microscopie électronique.....	14
IV.4. Histophysiologie de la cellule folliculaire	14
IV.5. Les cellules C.....	15
IV.6. Vestiges du corps ultimo-branchial.....	16
IV.7. Variations microscopiques.....	17
V. La physiologie de la glande thyroïde.....	18
V.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	18
V.1.1. Apport d'iode.....	18
V.1.2. Captation des iodures par le thyrocyte.....	19

V.1.3. Formation de la thyroglobuline.....	19
V.1.4. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline.....	19
V.1.5. Couplage des radicaux iodotyrosines.....	19
V.1.6. Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	20
V.1.7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iode....	20
V.2. Transport des hormones thyroïdiennes.....	20
V.3. Mode d'action.....	20
V.4. Métabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes.....	21
V.5. Effet biologique des hormones thyroïdiennes.....	21
V.5.1. Effets sur la croissance et le développement.....	21
V.5.1.1. Croissance et développement du système nerveux central.....	21
V.5.1.2. Croissance et développement du squelette.....	21
V.5.2. Effets métaboliques.....	22
V.5.2.1. Métabolisme basal.....	22
V.5.2.2. Métabolisme glucidique.....	22
V.5.2.3. Métabolisme lipidique.....	22
V.5.2.4. Métabolisme protéique.....	22
V.5.2.5. Métabolisme hydrominéral.....	22
V.5.3. Effets tissulaires.....	23
V.6. Régulation de la fonction thyroïdienne.....	23
V.6.1. Système hypothalamo-hypophysaire.....	23
V.6.2. Auto-régulation thyroïdienne.....	24
V.6.3. L'état nutritionnel.....	24
Chapitre 02 : Le carcinome médullaire de la thyroïde.....	25
I. Définition OMS	25
II. Histologie	26
II.1. Macroscopie.....	26
II.2. Microscopie.....	26
III. Physiopathologie.....	26

IV.	Diagnostic du CMT.....	27
	IV.1. Circonstances cliniques de diagnostic.....	27
	IV.2. Marqueur biologique tumoral du CMT : la calcitonine (CT).....	28
	IV.3. Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT....	32
	IV.4. Autres paramètres biologiques.....	33
V.	La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde.....	33
	V.1. Le gène RET.....	34
	V.2. Le Protéine responsable.....	36
	V.3. Les mutations du gène RET.....	36
	V.4. L'agressivité des CMT selon le type de mutation.....	37
VI.	Prise en charge du CMT.....	41
	VI.1. Bilan préopératoire.....	41
	VI.2. Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique.....	42
VII.	Traitements du CMT.....	42
	VII.1. Traitement chirurgical de première intention.....	42
	VII.2. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle.....	43
	VII.3. Autres traitements.....	43
VIII.	Pronostic du CMT.....	44
IX.	Surveillance du CMT.....	45
X.	Analyse génétique et enquête familiale.....	45

PARTIE PRATIQUE

I.	Type d'étude.....	49
II.	Etude des cas clinique.....	49
III.	Diagnostic biologique.....	54
IV.	Diagnostic génétique.....	56
V.	Résultats.....	58
VI.	Discussion.....	66
	Conclusion.....	69
	Annexes	
	Références bibliographiques	

Liste des figures

Figure 1 : planche anatomique (Léonard de Vinci).....	3
Figure 2 : planche anatomique (Léonard de Vinci).....	3
Figure 3 : sujet porteur de goitre (Léonard de Vinci).....	4
Figure 4 : embryologie de la thyroïde, migration des corps ultimo branchiaux (Université Catholique de Louvain).....	5
Figure 5 : glande thyroïde-situation anatomique (Netter).....	7
Figure 6 : vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens Endocrines).....	8
Figure 7 : repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M).....	9
Figure 8 : drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel).....	11
Figure 9 : thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie).....	13
Figure 10 : physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström).....	15
Figure 11 : cellule C en immunohistochemie (Stevens, A., Human Histology).....	16
Figure 12 : ensemble des cellules solides (solid cell nest (Rios Moreno)	17
Figure 13 : cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University).....	18
Figure14 : synthèse et mécanisme d'action de la calcitonine.....	29
Figure15 : localisation du gène RET	35
Figure 16 : la structure de la protéine RET.....	36
Figure17 : La structure de la protéine RET (récepteur) et les mutations de chaque phénotype (NEM2A ,2B et CMT) sur le gène RET.....	37
Figure 18 : Stratégie de dépistage des formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) à partir d'un cas index porteur d'un CMT (recommandation des tumeurs endocrines [GTE]).....	46
Figure19 : l'appareil de dosage de calcitonine «IMMULITE ».....	54
Figure 20 : Variations du taux de calcitonine durant les années 2013 à 2016.....	58
Figure 21 : Variations du taux de TSH durant les années 2014-2015	59

Figure 22 : Variations du taux de FT3 durant les années 2014-2015.....	60
Figure 23 : Variations du taux de FT4 durant les années 2014-2015.....	61
Figure 24 : Variations du taux de calcitonine durant l'année 2016.....	62
Figure 25 : Variations du taux de TSH durant l'année 2016.....	63
Figure 26 : Variations du taux de FT3 durant l'année 2016.....	64
Figure 27 : Variations du taux de FT4 durant l'année 2016.....	65

Liste des tableaux

Tableau 01 : les différentes pathologies entre le CMT sporadique et CMT familial.....	27
Tableau 02 : étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde.....	31
Tableau 03 : Interprétation du test à la pentagastrine (Pg).....	33
Tableau 04 : Stratification du risque d'agressivité du cancer médullaire en fonction du codon de RET muté dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).....	39
Tableau 05 : les matériels et les réactifs utilisés dans dosage de calcitonine.....	55

Liste des abréviations

- ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire.
- ADN** : Acide DésoxyRibonucléique.
- AEM** : Antigène Epithélial de Membrane.
- ARN** : Acide Ribonucléique.
- Cd** : Cadhérines.
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.
- CMT** : Cancer Médullaire de la Thyroïde.
- CP** : Carcinome Papillaire.
- CT** : Calcitonine.
- CT+** : Anticorps anti-Calcitonine positive.
- CUB** : Corps Ultimo-Branchiaux.
- Cys** : Cystéines.
- DIT** : Di-Iodo-Tyrosine.
- EDTA** : Ethylene Diamine Tetracetic Acid
- ETC** : Ebauche Thyroïdienne Centrale.
- FMTC** : Cancer Médullaire de la Thyroïde Familial.
- GH** : Growth Hormone.
- HCC** : Hyperplasie des Cellules C.
- HPT** : Hyperparathyroïdie Primaire.
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.
- MIT** : Mono-Iodo-Tyrosine.
- Na Cl** : Chlorure de Sodium.
- NEM 2** : Néoplasie Endocrine Multiple de type 2.
- NIS** : Symport Na^+ / I^- .
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.
- PAS** : Acide Périodique de Schiff.
- PCR** : Polymérase Chain Réaction
- Pg** : Pentagastrine.

PM : Poids Moléculaire.

PP : PyrazoloPyrimidine.

Ras : Proto-oncogène codant pour la protéine Ras.

RET : Rearranged in Transformation.

RET/PTC : Rearranged in Transformation/Papillary Thyroid Carcinomas.

SDS : Sodium Dodécyle Sulfate.

T3 : Tri-iodothyronine.

T4 : Thyroxine.

TBP : Thyroxine Binding globulin.

TCT : Thyrocalcitonine.

TDM : TomoDensitoMétrie.

TE : Tris EDTA.

TEP : Tomographie par Emission de Positon.

TG : ThyroGlobuline.

TK : Tyrosine Kinases.

TM : TransMembranaire.

TRH : Thyrotropin Relising Hormon.

TSH : Thyrotropin Stimulating Hormone.

TTR : TransThyRétine.

LEXIQUE

- ★ **CARCINOME** : Cancer qu'a pour origine les cellules épithéliales.
- ★ **CALCITONINE** : hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde.
- ★ **COLLOÏDE** : Substance qui est à l'intérieur du follicule.
- ★ **FOLLICULE** : Unité fonctionnelle de la thyroïde formée de cellules dites folliculaires disposées en cercle.
- ★ **GOITRE**: Augmentation diffuse du volume de la thyroïde Elle peut être symétrique ou irrégulière avec un ou plusieurs nodules (Multinodulaire).
- ★ **HISTOLOGIE** : analyse au microscope des tissus retirés lors d'une chirurgie ou d'une biopsie.
- ★ **HORMONE** : substance produite par une glande endocrine et transportée dans le sang vers un autre organe dont elle va modifier le fonctionnement.
- ★ **HYPERPARATHYROÏDIE** : excès d'hormone parathyroïdienne (ou parathormone), elle se traduit notamment par une hypercalcémie.
- ★ **HYPERTHYROÏDIE** : excès d'hormone thyroïdienne, elle se traduit par des signes tels que nervosité, agressivité, palpitations, sueurs, diarrhée...
- ★ **MÉTASTASE** : foyer constitué de cellules cancéreuses qui ont migré par voie sanguine ou par voie lymphatique à partir d'un foyer primitif.
- ★ **NODULE** : augmentation localisée du volume de la thyroïde (sous forme de boules).
- ★ **THYROXINE OU T4** : hormone riche en iode, produite par la thyroïde.
- ★ **TSH (Thyroid Stimulating Hormone)** : hormone produite par l'hypophyse, qui régule la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 au niveau de la thyroïde. Son dosage permet de s'assurer du bon équilibre hormonal pendant le traitement substitutif.

INTRODUCTION

Introduction :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. Il se présente sous deux formes : sporadique majoritaire et familiale dans près de 30 % des cas : il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET, marqueur génétique du CMT. Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de la CT, qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. Le diagnostic précoce, voire infraclinique, peut être ainsi fait par le dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne, qui permet une chirurgie adaptée à un stade anatomoclinique précoce, seuls garants d'une guérison. L'analyse systématique du gène RET devant tout CMT permet de faire le diagnostic d'une forme familiale, de permettre le diagnostic présymptomatique, et la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque. La prise en charge du CMT évolué et/ou métastatique devrait, dans un avenir proche, pouvoir bénéficier de thérapies basées sur l'utilisation de peptides et de nouveaux analogues radiomarqués, et de nouvelles molécules ciblées sur les voies de signalisation de l'oncogène RET, notamment les inhibiteurs tyrosine kinases. Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à 10 ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire.

L'objectif d'étude :

Dépistage des formes familiales de CMT et réalisation d'une thyroïdectomie prophylactique chez les personnes porteuses du gène RET étiquetées par un enquête génétique.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 : Généralités sur la thyroïde

I. Historique :

Au XVI^{ème} siècle, à la renaissance, que l'anatomie générale de la thyroïde est mise en place. C'est Léonard de Vinci qui, grâce à la dissection de 30 cadavres par autorisation papale réalise des études du larynx et va, le premier, représenter la thyroïde sur ses planches anatomiques vers 1500 conservées à la « Royal Library » à Windsor (Figure 1) ou au « musée des offices » à Florence (Figure 2) [1].



Figure 1 : Planche anatomique
(Léonard de Vinci).

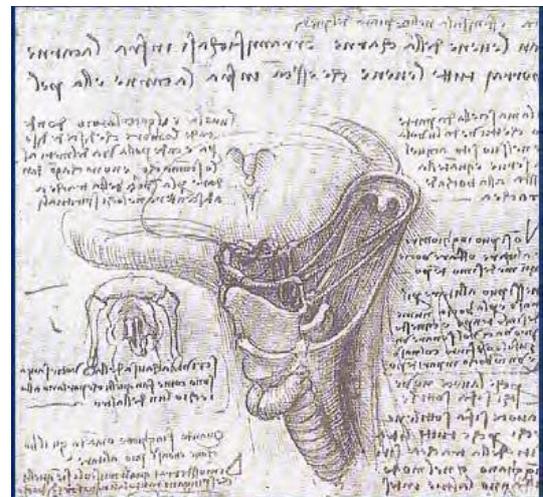


Figure 2 : Planche anatomique
(Léonard de Vinci).

On lui doit également des planches représentant des sujets porteurs de goitres comme cette tête d'homme visible à la pinacothèque de Milan (Figure 3). Il est le premier à considérer la thyroïde comme un organe anatomique à part entière et comme pathologique quand on la retrouvait chez un sujet [2, 3].



Figure 3 : Sujet porteur de goitre
(Léonard de Vinci).

C'est en 1543 que André Vésale décrit les deux lobes thyroïdiens, appelés alors laryngis glandulae [1, 2]. On croyait alors que les deux lobes étaient séparés et c'est 20 ans plus tard que l'isthme thyroïdien est décrit par Bartholomew Eustachius qui réalise des gravures sur cuivre vers 1560 [1, 3].

En 1656, Thomas Wharton donne le nom de thyroïde (dérivé du nom des boucliers grecs), qui deviendra thyroïde et il cherche également à lui attribuer une fonction [1, 3, 4].

Au XVIII^{ème} siècle, le français Pierre Lalouette décrit un reliquat embryonnaire qui part de l'isthme de la thyroïde, la pyramide de Lalouette [1, 4].

I. Embryologie :

C'est au 22^{ème} jour du développement embryonnaire qu'apparaît l'ébauche thyroïdienne centrale (ETC). Il s'agit d'un épaississement médian de l'endoderme du plancher du pharynx primitif. Il s'invagine ensuite vers le 26^{ème} jour formant alors le diverticule thyroïdien, qui augmente progressivement de volume. Au 32^{ème} jour, la partie antérieure de l'ETC se rétrécit en un canal épithélial, le canal thyroïdienne, qui lie l'ébauche linguale à l'ETC qui est maintenant composée de deux lobes reliés par une zone amincie, l'isthme [5-7].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Dès le 33^{ème} jour, on assiste à une fragmentation du canal thyroïdienne qui peut parfois persister dans sa partie caudale (lobe pyramidal), et laissant, au niveau de l'ébauche linguale, une fossette vestigiale, le foramen caecum de la langue [8]. (Figure 4)

Les corps ultimo-branchiaux (CUB), diverticules ventraux émanant des 4^{èmes} poches pharyngiennes, forment des ébauches latérales, qui arrivent au contact de l'ETC, avec laquelle ils fusionnent vers la 7^{ème} semaine en se détachant du pharynx. La thyroïde a alors atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée [6].

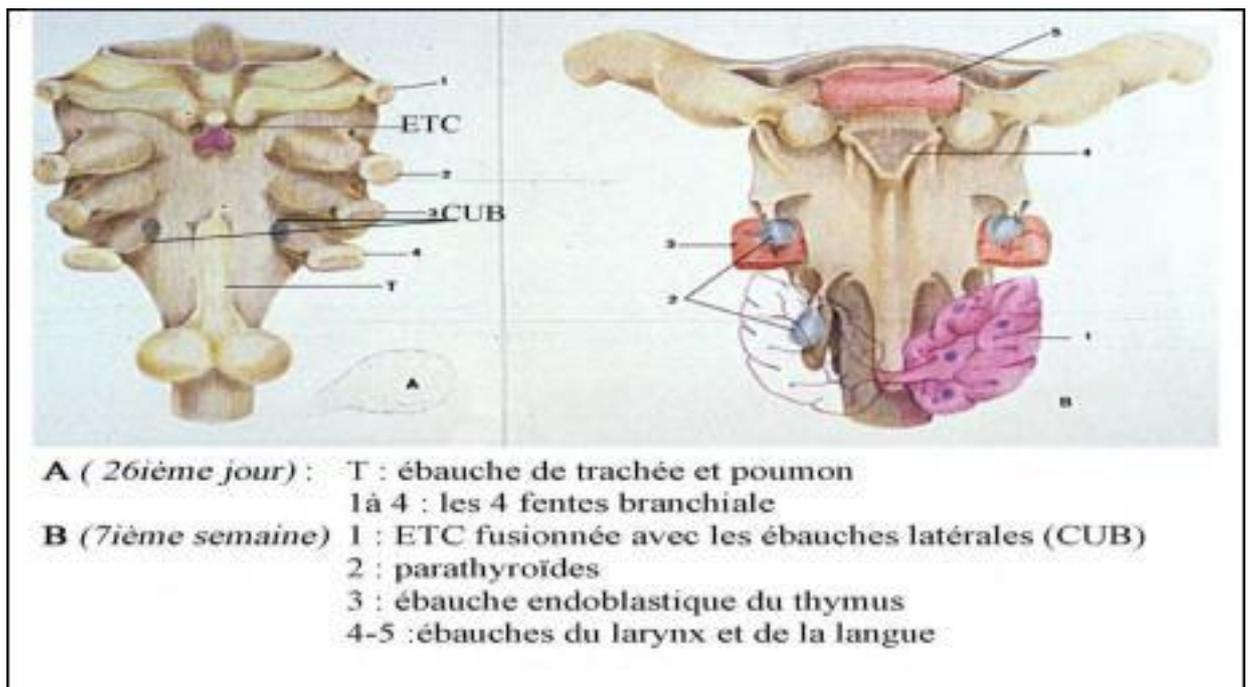


Figure 4 : Embryologie de la thyroïde, migration des corps ultimo branchiaux
(Université Catholique de Louvain) [9].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

L'histogénèse fonctionnelle se déroule entre la 7^{ème} et la 10^{ème} semaine avec la prolifération des cellules de l'endoderme de l'ETC en feuillets épithéliaux dans lesquels se développeront en deux mois l'ensemble des follicules thyroïdiens primaires de façon asynchrone. Les cellules de l'ETC s'organisent et acquièrent une polarité structurale et sécrétoire : formation de jonctions intercellulaires, distribution asymétrique de protéines et de lipides entre les domaines apicaux et basaux de la membrane cytoplasmique et distribution polarisée des organites intracellulaires. Des canalicules intracellulaires, présentant des microvillosités, se transforment en cavités qui gagnent l'apex des cellules où elles s'ouvrent dans les espaces intercellulaires et confluent pour former la lumière folliculaire [5, 8, 10].

La formation ultérieure de follicules se fait par bourgeonnement ou cloisonnement de ces follicules primaires. D'autres parts, lors de la fusion des CUB et de l'ETC, les cellules ultimobranchiales envahissent les lobes thyroïdiens et se différencient en cellules parafolliculaires (cellules claires ou cellules C).

III. Anatomie :

III.1. Morphologie :

La glande thyroïde (Figure 5) se situe dans le fascia prétrachéal, et se compose de deux lobes symétriques en forme de poire, unis sur la ligne médiane par un isthme qui recouvre la trachée en regard des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} anneaux trachéaux. On peut retrouver un lobe pyramidal qui peut se prolonger jusqu'au niveau du cartilage thyroïde, généralement latéralisé à gauche [11].

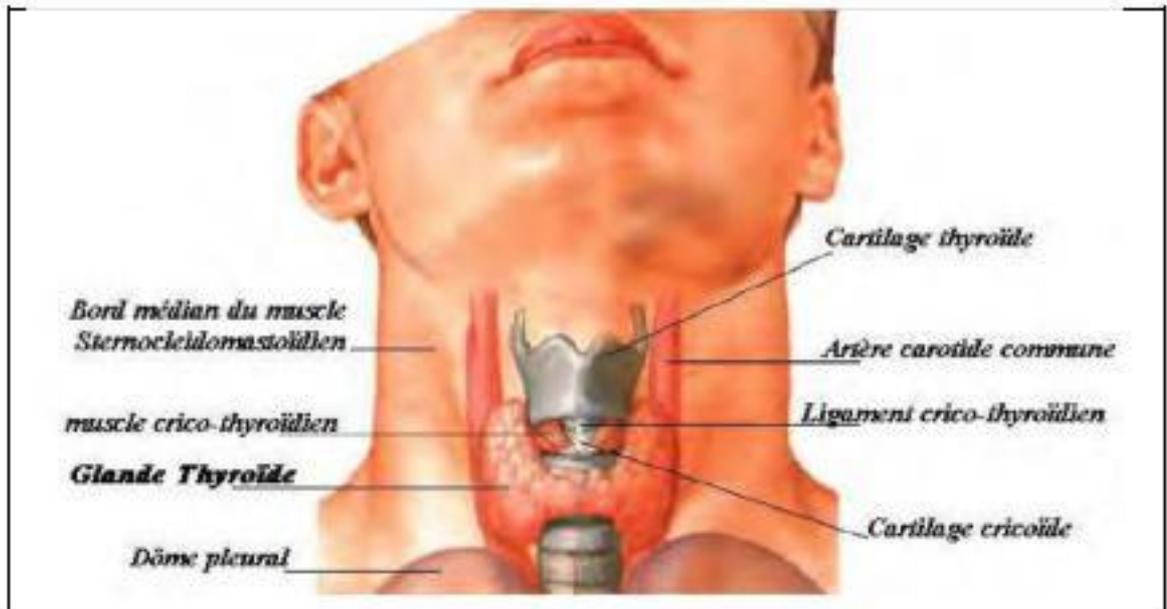


Figure 5 : Glande thyroïde-situation anatomique (Netter) [12].

On peut observer de rares variations anatomiques telles qu'un lobe unique (0,03%), absence de l'isthme (0,02%), du tissu thyroïdien ectopique situé dans la base de langue (0,02%) ou situé sur le trajet du tractus thyroïdoglisse (0,01%) ou encore des localisations moins communes telles que le larynx, la trachée ou le médiastin (0,01%). Il est exceptionnel que ce tissu ectopique soit l'unique contingent thyroïdien [11, 13, 14].

III.2. Vascularisation :

La vascularisation de la glande thyroïdienne (Figure 6) est assurée par l'artère thyroïdienne supérieure (première branche de la carotide externe), l'artère thyroïdienne inférieure (issue du tronc thyro-cervical de l'artère sous-clavière) et parfois de l'artère thyroïdienne moyenne (branche de l'artère brachio-céphalique) [11].



Figure 6 : Vascularisation de la thyroïde (Association Américaine des Chirurgiens endocrines) [15].

III.3. Nerf laryngé inférieur :

L'étroit rapport anatomique du nerf laryngé inférieur et de la glande thyroïde est essentiel à connaître car il joue un rôle majeur lors de toute chirurgie thyroïdienne.

Cette branche du nerf vague, monte dans le cou depuis le médiastin supérieur.

A gauche (Figure 7a), le nerf laryngé inférieur effectue sa récurrence dans le thorax, sous la crosse de l'aorte. Dans la région cervicale, le nerf est classiquement plus postérieur et plus vertical dans l'angle trachéo-œsophagien [6, 11].

Sur le côté droit (Figure 7b), le nerf réalise une boucle autour de l'artère sous-clavière et remonte médialement dans la gouttière trachéo-œsophagienne, en arrière du ligament thyro-trachéal de Gruber. Il pénètre dans le larynx en passant sous le bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx. Au cours de son trajet ascendant, il abandonne des filets à destination œsophagienne, pharyngienne et trachéale. Il peut être bi- ou tri-furqué. Il croise la direction transversale de l'artère thyroïdienne inférieure ; ce croisement peut, d'après Blondeau, s'effectuer de 28 façons différentes avec des entremêlements fréquents du nerf et des branches de l'artère [6, 11, 16, 17].

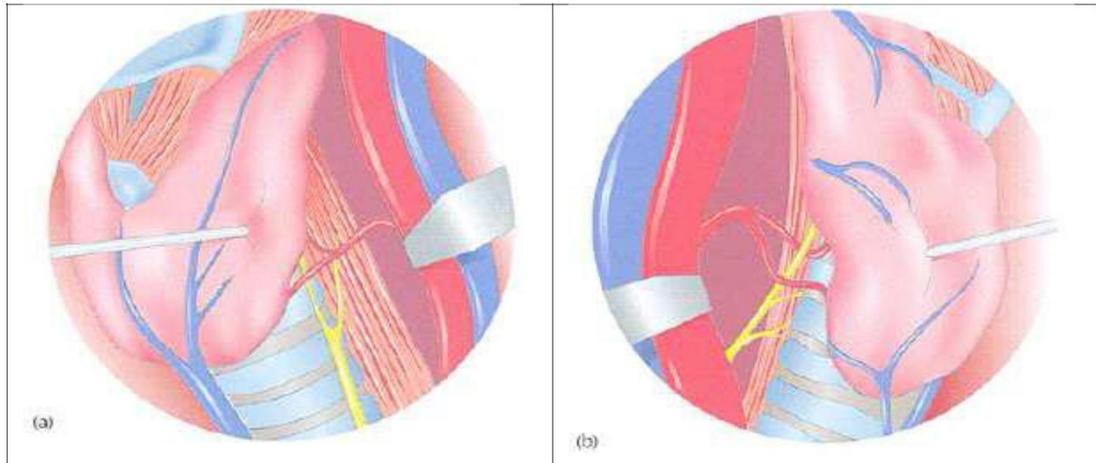


Figure 7 : Repérage des nerfs récurrents (Evans P.H.R.M) [11].

On peut retrouver plusieurs variations anatomiques telles qu'un nerf laryngé inférieur non-récurrent, le plus souvent du côté droit (2-3%) traversant médialement à partir du nerf vague. Cette anomalie est associée à une artère sous-clavière droite en position rétro-œsophagienne [6, 11].

III.4. Nerf laryngé supérieur :

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 [6]

La branche externe du nerf laryngé supérieur, moteur du muscle crico-thyroïdien (tenseur de la corde-vocale) est en relation étroite avec le pédicule laryngé supérieur, il doit être soigneusement identifié et préservé lors de la ligature de l'artère et de la veine laryngée supérieure. Il est particulièrement vulnérable lors d'une ligature en masse du pôle supérieur à laquelle il faut préférer une ligature sélective.

Une lésion du nerf ou de sa branche externe peut entraîner une modification de la voix avec une perte des tonalités aiguës et une voix plus grave due à une perte de la tension des cordes vocales [6, 11].

III.5. Glandes parathyroïdes :

La relation entre les glandes parathyroïdes à la thyroïde est importante. Toute chirurgie thyroïdienne doit s'efforcer de préserver du tissu parathyroïdien fonctionnel.

Les parathyroïdes supérieures se situent à proximité du pôle supérieur de la thyroïde. Dans 77% des cas, elles se trouvent accolées au cartilage cricoïde, derrière la glande ; dans 22% des cas, elles sont en arrière du pôle supérieur de la thyroïde et seulement dans 1% des cas, on les retrouve en position rétropharyngée [11, 18]. 50 % des parathyroïdes supérieures se situent dans la capsule de la glande thyroïdienne mais elles sont très rarement intrathyroïdiennes.

Les parathyroïdes inférieures présentent des positions très variables. 42% se trouvent à proximité du pôle inférieur de la thyroïde, proche de la pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure, environ 15% sont près de la thyroïde, au-dessus du pôle inférieur, 41 % sont intrathymiques et 2% sont ectopiques [11, 18]. Les parathyroïdes inférieures se situent généralement à proximité du nerf récurrent et de l'artère thyroïdienne inférieure.

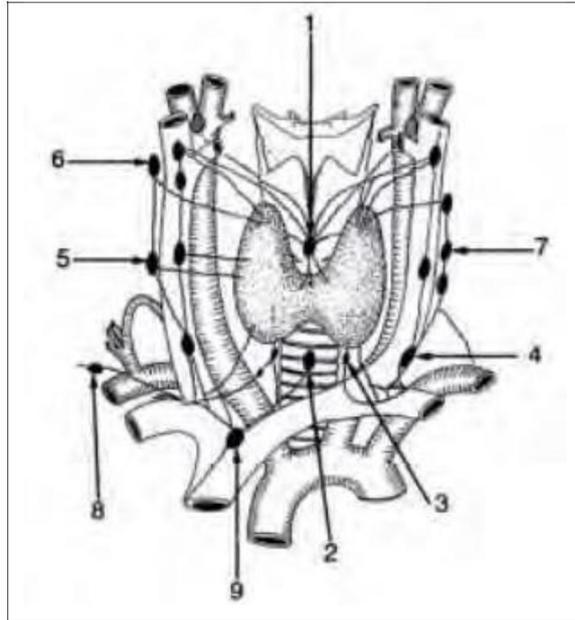
Wang en a également retrouvé dans 1% des cas en position rétropharyngée ou rétro-œsophagienne [18].

III.6. Le drainage lymphatique :

La thyroïde présente un réseau lymphatique dense, qui lie les deux lobes et se draine dans des troncs collecteurs médians, qui isolent des zones de drainages droite, gauche et médiane [6, 19, 20]. (Figure 8)

Ce réseau est très riche et les relais très variables, ceci explique les métastases parfois à distance dans les cancers.

Peuvent aussi être concernés la chaîne jugulo-carotidienne (aires II, III et IV), le triangle postérieur (aires V, occipitale et susclaviculaire) et enfin en rétropharyngée et rétro-œsophagien [11].



- | | |
|---|--|
| 1-ganglions pré-trachéaux susisthmiques. | 2-ganglions pré-trachéaux sousisthmiques. |
| 3-ganglions récurrentiels. | 4-ganglions jugulo-carotidiens inférieurs. |
| 5-ganglions jugulo-carotidiens moyens. | 6-ganglions jugulo-carotidiens supérieurs. |
| 7-ganglions spinaux. | 8-ganglions sus-claviculaires. |
| 9-ganglions médiastinaux antérosupérieur. | |

Figure 8 : drainage lymphatique de la thyroïde (Chevrel) [19]

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

IV. Histologie :

La thyroïde humaine est une glande cervicale qui pèse en moyenne 10 à 20 grammes dans des conditions normales [6].

Elle est entourée d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses dans lesquelles cheminent vaisseaux et nerfs et délimitant des lobules. Chaque lobule est composé de 20 à 40 unités morpho-fonctionnelles, des follicules. On évalue à 3 millions environ le nombre de follicules dans une thyroïde adulte.

La glande thyroïdienne est très vascularisée et s'accompagne d'un réseau lymphatique lui aussi très riche qui encercle les follicules et relie les 2 lobes en traversant la région isthmique.

L'innervation, de type adrénergique et cholinergique, agit sur la sécrétion thyroïdienne par effets vasomoteurs.

IV.1. Le follicule en microscopie optique :

L'unité fondamentale de la thyroïde est le follicule, structure sphérique, creuse, formée d'un épithélium unistratifié reposant sur une mince lame conjonctive. Les cellules folliculaires, appelées aussi cellules vésiculaires ou thyrocytes sont donc disposées en une assise unique. En son centre, on retrouve une lumière contenant une substance visqueuse, le colloïde, Sécrété par les cellules folliculaires [21,23]. (Figure 9)

Les follicules sont de taille très variables, selon qu'ils sont au repos (200 – 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres).

Des cellules folliculaires de forme aplatie traduisent un état d'inactivité, tandis qu'une forme cubique s'observe pour une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde. Une forme cylindrique, plus rare, indique, quant à elle, une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis le colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang.

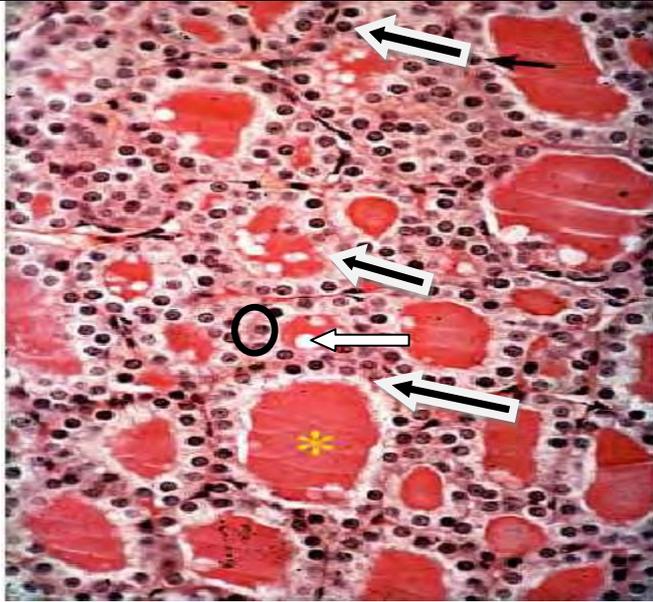
Le noyau cellulaire est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.

Le cytoplasme est faiblement éosinophile. La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin.

Le colloïde est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline. En microscopie optique et technique standard, elle est le plus souvent éosinophile homogène.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Elle est également colorée par la réaction à l'acide périodique de Schiff (PAS) et par le bleu alcian. A noter que dans les follicules actifs, de petites vacuoles optiquement vides (vacuoles de résorption), s'observent à l'interface entre l'épithélium et le colloïde.



Coupe de thyroïde au repos à la microscopie optique

(Coloration PAS, échelle x 900) :

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

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

Figure 9 : Thyroïde au repos (microscope optique) (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie) [24].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

IV.2. Le follicule en immunohistochimie :

Les cellules folliculaires et le colloïde expriment la thyroglobuline, la triiodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la peroxydase avec des anticorps mono- et polyclonaux correspondants [21]. Les thyrocytes réagissent aussi avec des kératines de faible poids moléculaire, l'antigène épithélial de membrane (AEM), la vimentine [25], et possèdent également des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone [26].

IV.3. Le follicule en microscopie électronique :

En microscopie électronique, on distingue au pôle apical des cellules folliculaires, de multiples microvillosités émanant du cytoplasme et plongeant dans le colloïde. Le pôle basal est lui intimement appliqué contre la basale du follicule. Il est déformé par de profondes invaginations qui peuvent remonter jusqu'à proximité du noyau. Les faces latérales, enfin, sont pourvues de desmosomes et de systèmes de jonction efficaces, surtout au pôle apical [27].

Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont très développés et caractéristiques de cellules sécrétoires.

IV.4. Histophysiologie de la cellule folliculaire :

La synthèse de la thyroglobuline s'effectue par un mouvement ascendant, du pôle basal vers le pôle apical (mode de fonctionnement exocrine), par assemblage de chaînes polypeptidiques dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux, puis incorporation d'hydrates de carbone pendant le transport vers et dans l'appareil de Golgi.

La thyroglobuline est alors assemblée en vésicules d'exocytose qui sont dirigées vers le pôle apical et déversés dans le colloïde.

L'iodation se produit alors à l'interface pôle apical-colloïde sous l'action de la peroxydase thyroïdienne.

La production de T3 et T4 s'effectue par un mouvement intracellulaire inverse (fonctionnement de type endocrine). La thyroglobuline est captée dans le colloïde sous forme de vésicules d'endocytose, qui sont résorbées dans le cytoplasme, où elles fusionnent avec des

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

lysosomes. La thyroglobuline est alors protéolysée avec libération de T3-T4 ensuite sécrétées au pôle basale [6]. (Figure 10)

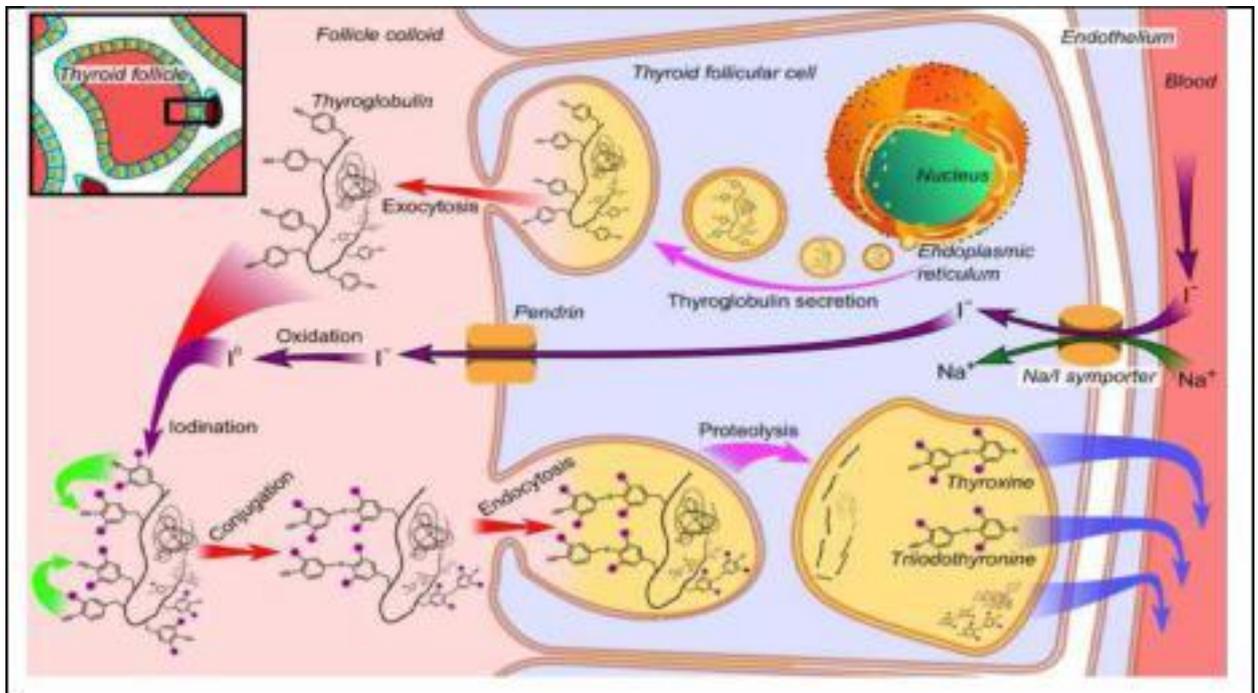


Figure 10 : Physiologie thyroïdienne (Mikael Häggström).

IV.5. Les cellules C :

Le parenchyme thyroïdien est composé pour 99,9% de cellules folliculaires (thyrocytes ou cellules vésiculaires) et pour 0,1% de cellules C (ou cellules à calcitonine ou encore cellules parafolliculaires, interstitielles ou claires), qui appartiennent au système neuroendocrine diffus. Leur nombre est plus élevé chez l'homme que chez la femme et augmente en post-natal et plus tard à partir de cinquante ans [28].

Elles sécrètent un polypeptide, la CT.

En microscopie optique, elles sont plus volumineuses que les thyrocytes, situées à l'intérieur du follicule ou en position parafolliculaire, isolées ou en groupe de 3 à 5 éléments, avec un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau ovalaire central (Figure 9).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les cellules claires sont mieux visualisées par la coloration de Grimélius grâce à leur affinité pour les grains d'argent mais cette technique est actuellement supplantée par l'immunohistochimie (Figure 11). Les cellules C sont positives avec les marqueurs neuroendocrines généraux (chromogranine, synaptophysine, neuron-specific enolase) et négatives pour les protéines des neurofilaments. Elles expriment aussi des cytokératines de faible poids moléculaires mais non la vimentine. Enfin, elles sont repérées avec les anticorps anti-calcitonine (CT+) ou anti-katacalcine ou anti-calcitonon-gène-related peptide [29].

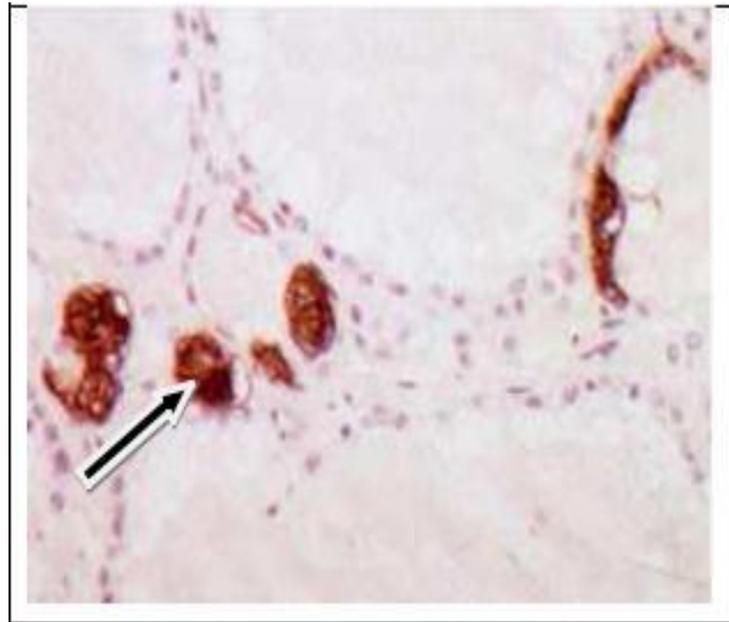


Figure 11 : Cellule C en immunohistochimie (Stevens, A., Human Histology) [29].

En microscopie électronique, toutes les cellules C sont visualisées à l'intérieur du follicule (l'aspect parafolliculaire du microscope optique est lié à une incidence de coupe) [22], elles ne sont jamais en contact avec le colloïde. On retrouve au sein des cellules C des granules neurosécrétoires, formées d'un centre dense aux électrons et d'une membrane basale lipoprotéique, de taille variable, d'environ 250-280nm (granule de type I) ou plus petite de 130nm de moyenne (granule de type II) [27].

IV.6. Vestiges du corps ultimo-branchial :

Situés à l'union des tiers supérieur et moyen de chaque lobe, ils sont d'aspect compact ou kystique. Ces amas cellulaires compacts (solid cell nests) sont retrouvés dans plus de 60% des thyroïdes étudiées en coupes sériées et plus fréquemment chez les hommes. Arrondis ou ovalaires, à contours palissadiques, ils sont formés de cellules basaloïdes présentant parfois

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

une différenciation malpighienne, ce qui a pu les faire confondre avec des foyers métaplasiques.

En immunohistochimie, ces amas expriment la cytokératine mais ni la calcitonine, ni la thyroglobuline [30]. C'est à leur contact que l'on retrouve les cellules C. Ils sont tapissés d'un épithélium pluristratifié ou mucipare cilié [31]. (Figure 12)

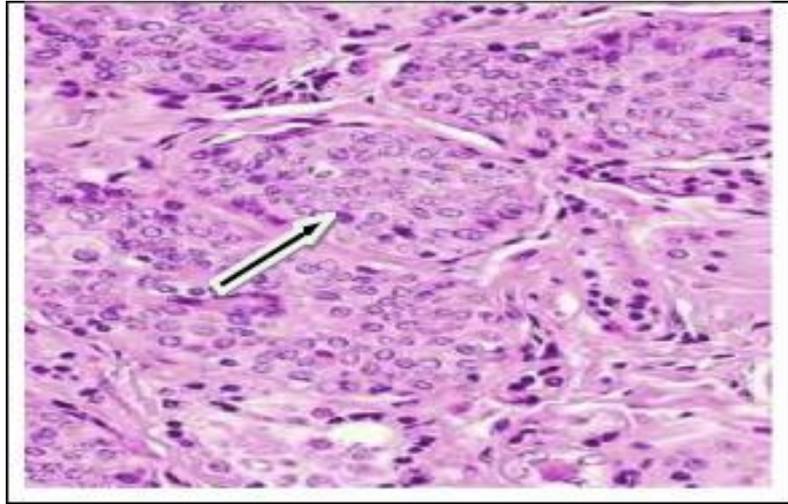


Figure 12 : Ensemble des cellules solides (solid cell nest (Rios Moreno)) [31].

IV.7. Variations microscopiques :

Les variations microscopiques sont très nombreuses [6]. Il faut surtout citer l'existence de la métaplasie éosinophile (oxyphile) ou cellules de Hürthle ou cellules oncocytaires.

En microscopie optique (Figure 13), c'est une cellule de grande taille, polyédrique à cytoplasme abondant, fortement éosinophile et granuleux, centrée par un gros noyau nucléolé [32].

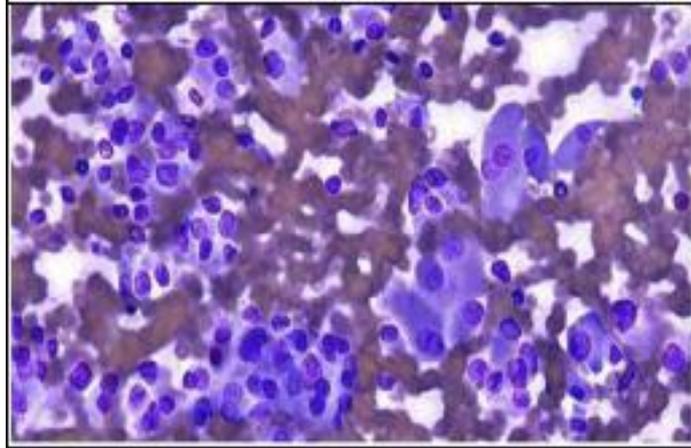


Figure 13 : Cellules de hürthle (microscopie optique) (John Hopkins University) [32].

En microscopie électronique, l'aspect granuleux est dû à la présence de nombreuses et volumineuses mitochondries parfois anormales mais de signification obscure. Cet aspect traduit un état d'hyperfonctionnement pour certains auteurs, d'épuisement pour d'autres.

On l'observe dans un grand nombre de conditions pathologiques (Hashimoto, Basedow). Ces cellules peuvent aussi être à l'origine de tumeurs bénignes ou malignes.

V. La Physiologie de la glande thyroïde :

Les hormones thyroïdiennes sont des polypeptides iodés qui ciblent l'activité de presque tous les tissus et contrôlent la synthèse des protéines et le métabolisme énergétique. Leur synthèse dépend de façon critique de l'apport exogène en iode. L'existence de mécanismes particuliers de synthèse et de stockage permet à la glande thyroïde de répondre aux besoins métaboliques quotidiens et accrus et à des insuffisances temporaires d'apport d'iode.

V.1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes:

V.1.1. Apport d'iode:

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

V.1.2. Captation des iodures par le thyrocyte :

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

V.1.3. Formation de la thyroglobuline:

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde. C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 KDa, Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques (PM 330 KDa chacune). L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

Sa synthèse se fait dans les polyribosomes .sa glycosylation a lieu dans l'appareil de Golgi. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose.

V.1.4. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline :

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

V.1.5. Couplage des radicaux iodotyrosines:

Les molécules de thyroglobuline iodotyrosylée contenues dans le colloïde entrent en contact avec la Thyropéroxydase qui catalyse le couplage des résidus iodotyrosines.

⇒ MIT + DIT = T3 : tri-iodothyronine.

⇒ DIT+ DIT= T4 : tétra-iodothyronine ou thyroxine.

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

V.1.6. Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes:

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

V.1.7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iodure :

Les MIT et les DIT sont désiodés grâce à l'iodotyrosine déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés.

Les thyroglobulines contiennent suffisamment de T3 et de T4 pour assurer un état euthyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ deux mois.

V.2. Transport des hormones thyroïdiennes :

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

V. 3. Mode d'action :

La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs. La plupart des tissus périphériques sont dotés d'enzymes nécessaires à la conversion du T4 en T3.

Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans les cellules cibles et se lient à un récepteur intranucléaire. Cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques. Il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique, de protéines structurales ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

V.4. Métabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes:

La demi-vie de T3 dans le sang est de deux jours. Celle de T4 est de 6 à 7 jours.

Les hormones thyroïdiennes disposent de 3 voies métaboliques:

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

V.5. Effet biologique des hormones thyroïdiennes :

V.5.1. Effets sur la croissance et le développement:

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os.

V.5.1.1. Croissance et développement du système nerveux central :

Sur le système nerveux central, leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). Après l'âge de 2 ans, l'hypothyroïdie n'a que peu d'effets sur le développement intellectuel. L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du système nerveux central, hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

V.5.1.2. Croissance et développement du squelette:

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuse. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre elles favorisent la sécrétion de GH.

L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme disharmonieux.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse. L'hyperthyroïdie s'accompagnant donc d'un risque d'ostéoporose.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

V.5.2. Effets métaboliques :

V.5.2.1. Métabolisme basal:

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogenèse obligatoire et la CO_2 . Elles activent la pompe Na^+/K^+ ATPase consommatrice d'énergie et productrice de chaleur. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophilie. Les états infectieux diminuent la conversion de T4 en T3.

V.5.2.2. Métabolisme glucidique:

A dose physiologique, elles potentialisent l'action hyperglycémisante de l'adrénaline et les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur l'utilisation du glucose. A forte dose, elles augmentent l'absorption intestinale du glucose et la glycogénolyse. Les hormones thyroïdiennes inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation. Cette action pourrait expliquer la moindre sensibilité à l'insuline exogène administrée durant le diabète de type 1 et l'aggravation de ce diabète quand il coexiste avec une thyrotoxicose (complication de l'hyperthyroïdie). Le phénomène inverse est observé lors de l'hypothyroïdie.

V.5.2.3. Métabolisme lipidique:

Théoriquement, les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique, c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, c'est davantage la dégradation que la synthèse qui est favorisée. En effet, l'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides, Phospholipide est cholestérol. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.

V.5.2.4. Métabolisme protéique :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique, ce qui joue un rôle dans leur action thermodynamique. A faible dose, il y a un ralentissement de la synthèse protéique et un retard du catabolisme protéique. A forte dose, il y a augmentation du catabolisme des protéides par augmentation de la synthèse d'enzymes protéolytiques: amaigrissement et augmentation de l'excrétion urinaire azotée. De ce fait, chez un organisme en pleine croissance, l'hypothyroïdie entraîne un retard de croissance alors que l'hyperthyroïdie induit un arrêt de cette dernière.

V.5.2.5. Métabolisme hydrominéral :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal, L'hypothyroïdie diminue la diurèse et l'élimination rénale de Na^+ et s'accompagne ainsi d'œdème. Les hormones thyroïdiennes participent à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

En cas d'hyperthyroïdie, le bilan phosphocalcique est négatif par augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore et du calcium pouvant conduire à une raréfaction osseuse et à des fractures pathologiques.

V.5.3. Effets tissulaires :

Par leur action ubiquitaire, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici :

- Au niveau cardiaque, les hormones thyroïdiennes exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.
- Au niveau cutané, l'hypothyroïdie entraîne la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier mucine), ce qui conduit à la formation de dépôts dans divers tissus, et donne à la peau une consistance flasque. De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées.
- Au niveau musculaire, les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation du volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.
- Sur le tube digestif, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit.

V.6. Régulation de la fonction thyroïdienne:

V.6.1. Système hypothalamo-hypophysaire:

La régulation de la fonction thyroïdienne est sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le premier secrète la TRH { thyrotropin releasing hormon) qui active la sécrétion par l' hypophyse de la TSH (thyrotropin stimulating hormon) qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Par effet rétroactif, T3 et T4 inhibent à la production de TSH. La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes:

- Favorise la captation de l' iode par le thyrocyte.
- Stimule l'iodation de la thyroglobuline;
- Endocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- Synthèses de la thyroglobuline de la pompe à iodure et de la Thyropéroxydase.

La TSH agit également comme un facteur de croissance pour la thyroïde. Sa sécrétion est soumise à deux rythmes:

- Un rythme nyctéméral qui comporte un maximum vers 23 heures et un minimum vers 11 heures.
- Un rythme circannuel caractérisé par un maximum printanier et un minimum automnal.

V.6.2. Auto-régulation thyroïdienne :

- Effet Wolf-Chaikoff, L'iode intervient à forte dose comme inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La thyroïde empêche ainsi la formation importante d'hormones thyroïdiennes et met le sujet à l'abri d'une hyperthyroïdie secondaire.
- 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.

V.6.3. L'état nutritionnel :

L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûn, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, l'iodotyrosines déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse. [33]

Chapitre 02 : Le carcinome médullaire de la thyroïde

I. Définition OMS :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare (tumeur neuroendocrine maligne), décrit pour la première fois par Hazard en 1959, se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires de la glande thyroïde, qui sont responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). [34]

Le CMT représente 5–10 % des cancers thyroïdiens primitifs. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1–2 %. [35]

Il se présente sous deux formes :

✓ Le CMT sporadique:

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

✓ Le CMT familial (héréditaire) :

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

⇒ Néoplasie Endocrine Multiple (NEM 2A).

⇒ NEM2B.

⇒ Carcinome médullaire de la thyroïde familial (CMTF). [36]

- **La néoplasie endocrine de type 2A (NEM2A) ou Syndrome de Sipple :**

Forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyperpigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce. [37]

- **La néoplasie endocrinienne de type 2B (NEM2B) ou syndrome de Gorlin :**

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

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

(35% des cas) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes. [37]

Le pic de fréquence se situe vers 50 ans pour la forme sporadique et 30 ans pour la forme familiale (NEM 2A, NEM 2B et CMT familial). [38]

II. Histologie :

II.1. Macroscopie :

La tumeur est de taille variable, de 2-3 cm à 8-12 cm, souvent bien limitée, à contours arrondis mais sans capsule nettement identifiable, de consistance ferme avec de nombreuses calcifications, sans nécrose (ou très rare) ou remaniements hémorragiques. [38]

II.2. Microscopie :

On note ici un grand polymorphisme cytologique et architectural définissant de nombreuses variantes. Le noyau cellulaire arrondi ou ovalaire contient une chromatine finement granulaire lui donnant un aspect poivre et sel, typique des tumeurs endocrines. Les mitoses sont rares ou absentes. La limite de la tumeur est souvent nette sans réelle capsule [38].

III. Physiopathologie :

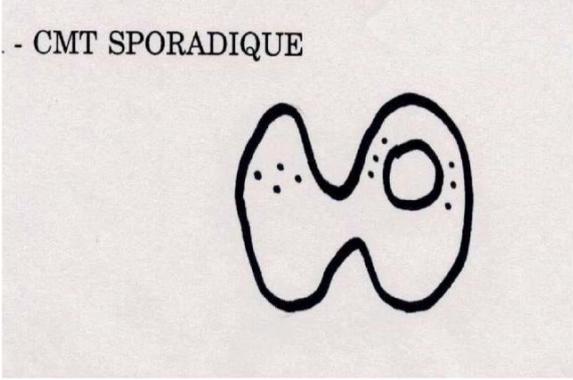
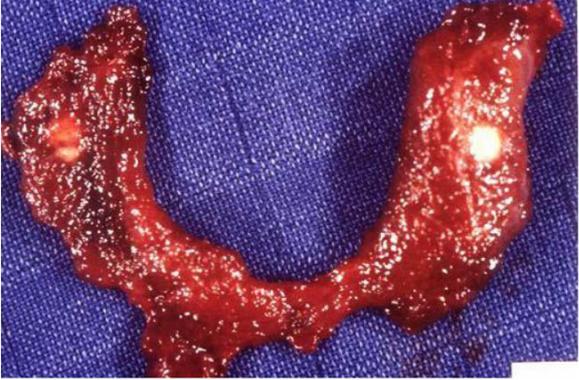
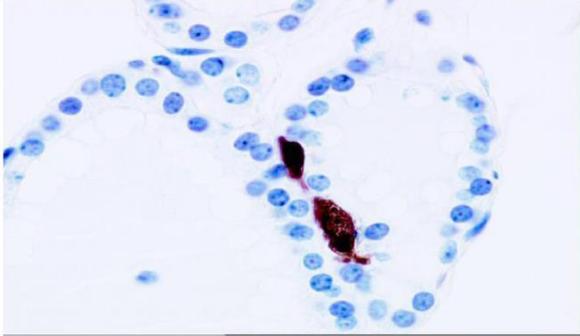
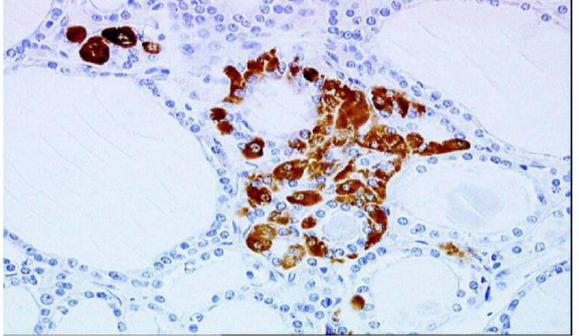
Le CMT se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde responsables de la sécrétion de CT, marqueur tumoral du CMT. Elles sont essentiellement, mais non exclusivement, situées à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens, au contact des vestiges du corps ultimobranchial.

L'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC) est la première anomalie histologique constatée traduisant leur atteinte pathologique : classiquement diffuse, multifocale et bilatérale ; elle n'est toutefois pas spécifique de la NEM2 puisqu'on peut la retrouver dans des pathologies thyroïdiennes autres que le CMT [39].

L'HCC évolue ensuite vers le microcarcinome, le plus souvent multifocal qui peut apparaître en néonatal pour les NEM2B, dès l'âge de 2ans pour les NEM2A (quasi constante avant l'âge de 10 ans) [40], de façon variable pour les FCMT, le CMT pouvant n'apparaître qu'après l'âge de 30 voire 50 ans en fonction de la mutation de *RET*. L'évolution se fait ensuite vers le CMT macroscopique. La diffusion métastatique se fait d'abord aux chaînes ganglionnaires récurrentielles (50–80 %), puis jugulocarotidiennes homolatérales au CMT (50–75 %) parfois dès le stade de microcarcinome. Pour un CMT supracentrimétrique, l'envahissement ganglionnaire jugulocarotidien controlatéral est retrouvé dans 19–47 % des cas, suivi de l'atteinte ganglionnaire médiastinale dans 17 % des cas [41, 42, 43, 44].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 1 : Les différentes pathologies entre le CMT sporadique et CMT familial. [45]

CMT sporadique :	CMT familial
<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'histoire familiale. • Anomalie somatique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avec histoire familiale (Héréditaire). • Anomalie germinale (Mutation de Ret).
<p>- CMT SPORADIQUE</p>  <p>The diagram shows a cross-section of a thyroid gland with a single, dark, irregularly shaped nodule on one side. The nodule is outlined in black and contains several small black dots representing internal structure or calcification. The surrounding thyroid tissue is represented by a simple black outline.</p>	 <p>A gross specimen of a thyroid gland, showing a large, reddish, lobulated nodule that appears to be bilateral or involves a significant portion of the gland. The nodule is set against a blue surgical drape background.</p>
Pathologie : T. unilatérale	Pathologie : T. bilatérale
 <p>A microscopic view of thyroid tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows several thyroid follicles with cuboidal epithelial cells lining the periphery. The follicles contain a clear, pale-staining colloid. There is no evidence of hyperplasia or significant architectural distortion.</p>	 <p>A microscopic view of thyroid tissue stained with H&E, showing hyperplasia of the follicular cells. The epithelial cells are taller and more crowded than normal, with some showing nuclear enlargement and hyperchromasia. The follicular architecture is partially disrupted.</p>
Pathologie : Pas d'Hyperplasie des Cellules C (HCC).	Pathologie : Hyperplasie des Cellules C (HCC).

IV. Diagnostic du CMT :

IV.1. Circonstances cliniques de diagnostic :

Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée (en règle

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

≥ 100 pg/ml) en préopératoire permet de confirmer le diagnostic. La cytoponction d'un nodule thyroïdien permet le diagnostic (immuno-marquage anti-CT positif) mais elle est mise en défaut dans plus de la moitié des cas [46, 47,48].

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

Actuellement, c'est le dosage de la CT pratiqué à titre systématique par la plupart des équipes [46, 47, 49, 48, 50, 51] devant une pathologie uni- ou multinodulaire thyroïdienne qui est devenu le mode de révélation le plus fréquent du CMT.

IV.2. Marqueur biologique tumoral du CMT : la calcitonine (CT) :

La CT ou thyrocalcitonine (TCT) est un peptide de 32 acides aminés (masse relative 3 600 Da) synthétisé par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. Synthèse et sécrétion sont stimulées par le taux de calcium ionisé, de phosphate, de magnésium, et par certaines hormones telles que la gastrine, le glucagon, les estrogènes, l'histamine...

Physiologiquement, la CT régule le métabolisme phosphocalcique, en inhibant la résorption osseuse et en stimulant l'excrétion urinaire du calcium et des phosphates.

La CT circulante se présente sous forme de monomères, de dimères, de précurseurs, d'agrégats... [52]

➤ La synthèse et mode d'action de calcitonine :

Toutes les CT possèdent une activité antiostéoclastique des récepteurs spécifiques à la CT ont été décrits et bien documentés au niveau des ostéoclastes , la CT, administrée à dose pharmacologique inhibe totalement la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes ;cet effet s'accompagne d'une rétraction des ostéoclastes de la

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

de la matrice osseuse et d'une disparition de la bordure en brosse par laquelle ils y sont fixés [53,54], la CT inhibe également la mobilité cytoplasmique de l'ostéoclaste.

Ce mécanisme est capital dans l'action de la CT comme inhibiteur de la résorption ostéoclastique car la mobilité de l'ostéoclaste est nécessaire à la libération extracellulaire d'enzymes impliquées dans la digestion de la matrice osseuse [55]. A côté de cette action directe sur les ostéoclastes ; la CT induit une scission rapide des ostéoclastes en cellules mononucléées dépourvues d'activité d'ostéorésorption et inhibe la fusion des cellules des ostéoclastes actifs [56].

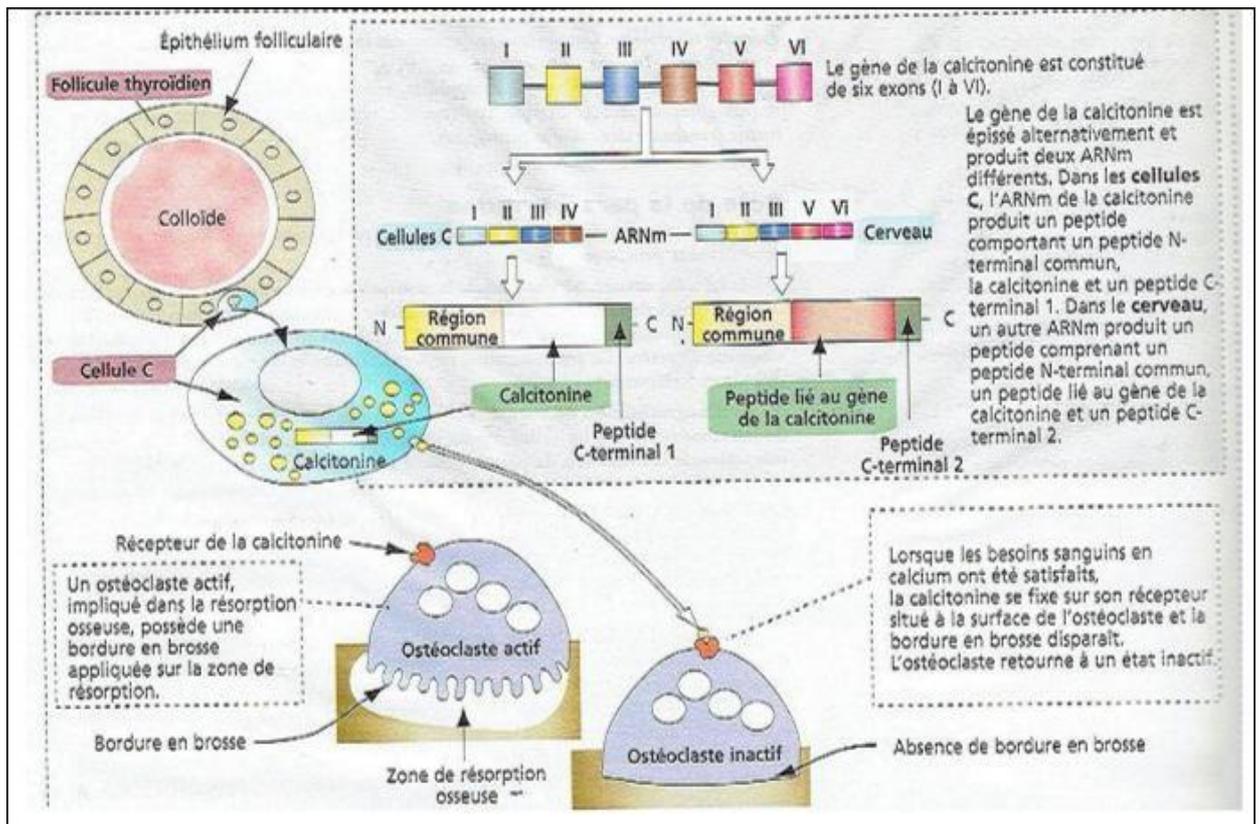


Figure14 : Synthèse et mécanisme d'action de la calcitonine[57].

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

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

Chez le sujet sain, la CT basale est inférieure à 10 pg/ml chez 100 % des témoins [60] et chez 97 % des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT. [48]

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

Une élévation plus modérée de la CT basale (< 50 pg/ml) peut être liée à un CMT microscopique mais également à une HCC fonctionnelle pouvant entrer dans le cadre d'une thyroïdite par exemple (Tableau 2) [62,63]. Ainsi, un nodule thyroïdien palpable associé à une élévation modérée de la CT (< 50 pg/ml) exclut la possibilité que le nodule soit un CMT : il s'agit dans ce cas soit d'une HCC, soit d'un microcarcinome médullaire au sein du corps thyroïde.

Pour des valeurs de CT supérieures à 10 pg/ml, 41 % des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne sont porteurs d'un CMT. La sensibilité du test est donc de 70 % et sa spécificité de 97,6 % [48]. Sur la base de nombreux travaux internationaux, il est actuellement recommandé de dépister le CMT par le dosage de la CT en routine devant une pathologie uni-ou multinodulaire thyroïdienne [46, 47, 48, 49, 50].

Il existe par ailleurs d'autres circonstances physiopathologiques où la CT peut être élevée (Tableau 2) [64] : les tumeurs endocrines, les thyroïdites lymphocytaires ou des lésions tumorales thyroïdiennes bénignes ou malignes autre que le CMT : elle est liée dans ce cas à l'existence d'une HCC diffuse ou focale [62, 63, 65, 66].

Une hyper-CT peut également se rencontrer dans l'insuffisance rénale sévère, notamment, chez 25 % des patients dialysés [67,68]. Ces différentes étiologies d'hyper-CT peuvent ainsi être à l'origine de faux-positifs du dépistage : il n'y a donc pas d'urgence à opérer un nodule ou un goitre sur la base d'une hyper-CT si elle est modérée, car elle sera souvent liée à une HCC, voire au plus à un microcarcinome.

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 2 : Etiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational) en dehors du cancer médullaire de la thyroïde.

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP) Gastrite fundique atrophique, gastrinome Insuffisance rénale Patients dialysés : 25 % Non dialysés : 20 % Hypercalcémie Tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules. Carcinoïde bronchique et digestif. Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goitres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles
A Non validé avec les trousse de dosage de la CT monomère actuellement utilisées.	

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

En pratique, toute valeur de CT basale supérieure à 10 pg/ml doit être recontrôlée : pour des valeurs limites supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment, l'absence de jeûn, pouvant artéfactuellement majorer les valeurs de CT. Il convient ensuite de s'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hyper-CT (inhibiteurs de la pompe à protons) et d'éliminer les causes évidentes comme l'insuffisance rénale et la thyroïdite chronique de Hashimoto. Une hyper-CT basale confirmée doit ensuite conduire à la réalisation d'un test de stimulation par la pentagastrine (Pg).

IV.3. Tests de stimulation de la CT utilisés pour le diagnostic des CMT :

Le test de stimulation par la pentagastrine (Pg) est le plus utilisé pour le diagnostic de CMT : il consiste en une injection IV lente (sur trois minutes) de 0,5 µg/kg d'un analogue synthétique de la gastrine (pentagastrine –Peptavlon®) avec prélèvements sanguins avant l'injection et un, trois, cinq et dix minutes après le début de l'injection. Il permet de confirmer le diagnostic de pathologie des cellules C (CMT ou HCC), il est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques. Si la réponse de la CT à la Pg est classiquement en faveur d'un CMT, elle peut s'observer dans d'autres situations pathologiques ou physiologiques (Tableau 2). Il faut noter que la tolérance à ce test est médiocre (malaises, flush, nausées).

Chez le sujet adulte sain, le pic de CT stimulé est inférieur à 30 pg/ml dans 96 % des cas (dans 80 % inférieur à 10 pg/ml) et chez 100 % des sujets de moins de 20 ans [60,69] (Tableau 2). Un pic de CT stimulée compris entre 30–50 pg/ml est retrouvé chez 4 % des témoins normaux adultes avec une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme.

Dans le CMT, le pic de CT stimulée est en règle supérieur à 100 pg/ml [46, 47, 49]. Cependant, d'authentiques CMT (microcarcinomes) peuvent avoir une réponse de la CT inférieure à cette valeur et, à l'inverse, des anomalies thyroïdiennes autres que les CMT (goitres multinodulaires, adénomes colloïdes, cancers thyroïdiens différenciés, thyroïdites chroniques) peuvent s'accompagner d'une réponse à la Pg, (en règle < 100 pg/ml) [48, 63, 70, 71] témoignant d'une HCC réactionnelle (Tableau 3).

Tableau 3: Interprétation du test à la pentagastrine (Pg).

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

En fait, c'est la conjonction des valeurs de CT basale et stimulée qui s'avère le plus sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'un CMT : une CT basale supérieure ou égale à 30 pg/ml et une réponse de la CT sous Pg supérieure ou égale à 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT avec une sensibilité de 90,5 %, et une spécificité de 80,6 % [70].

IV.4. Autres paramètres biologiques :

L'ACE (antigène carcinoembryonnaire) peut de façon inconstante être augmenté. Marqueur non spécifique et moins fiable que la CT.

L'ACE est un témoin de dédifférenciation du CMT et donc un indicateur de mauvais pronostic.

V. La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde :

La chirurgie prophylactique du cancer se définit comme l'éradication d'un organe avant la survenue du cancer, qu'il s'agisse d'un organe sain ou porteur de lésion bénigne susceptible de dégénérer.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

La réalisation d'un geste de chirurgie prophylactique nécessite donc de pouvoir sélectionner les patients exposés au cancer.

Le développement de la biologie moléculaire autorisant des études génétiques précises permet en fonction des pathologies et du contexte familial, de dépister les patients exposés au cancer.

Le CMT représente 5 à 10 % des cancers thyroïdiens. À la différence des cancers différenciés, de souche folliculaire, il se développe à partir des cellules C et possède donc un marqueur biologique spécifique, la CT. Seule l'éradication chirurgicale du cancer encore limité au corps thyroïde ou présentant une extension limitée aux adénopathies cervicales permet d'obtenir la guérison en l'absence de traitement adjuvant efficace.

Le dosage systématique de la CT sérique a été proposé devant toute pathologie thyroïdienne et avant toute thyroïdectomie pour permettre un diagnostic précoce du CMT et réaliser un traitement adapté [72]. Il représente le seul procédé efficace de diagnostic précoce des formes sporadiques.

Le CMT, dans sa forme génétiquement déterminée, constitue 30 à 35 % des CMT. Il se développe dans le cadre d'une NEM 2, en rapport avec une mutation germinale dominante d'un proto-oncogène, le gène RET. La bonne corrélation génotype-phénotype associée à une pénétrance de près de 100 % permet d'envisager la chirurgie prophylactique de ces cancers.

V.1. Le gène RET :

Le gène de prédisposition à la NEM2 est le proto-oncogène RET, (60 Kilobases, 21 exons), situé sur la région péricentromérique du chromosome 10 (10q11.2) codant pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase [73].

La séquence du gène RET : composé de 3345 Pb
5'ATGGCGAAGGCG.....TTTGATAGTTAA3' (Le reste de la séquence dans l'**annexe 1**).

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

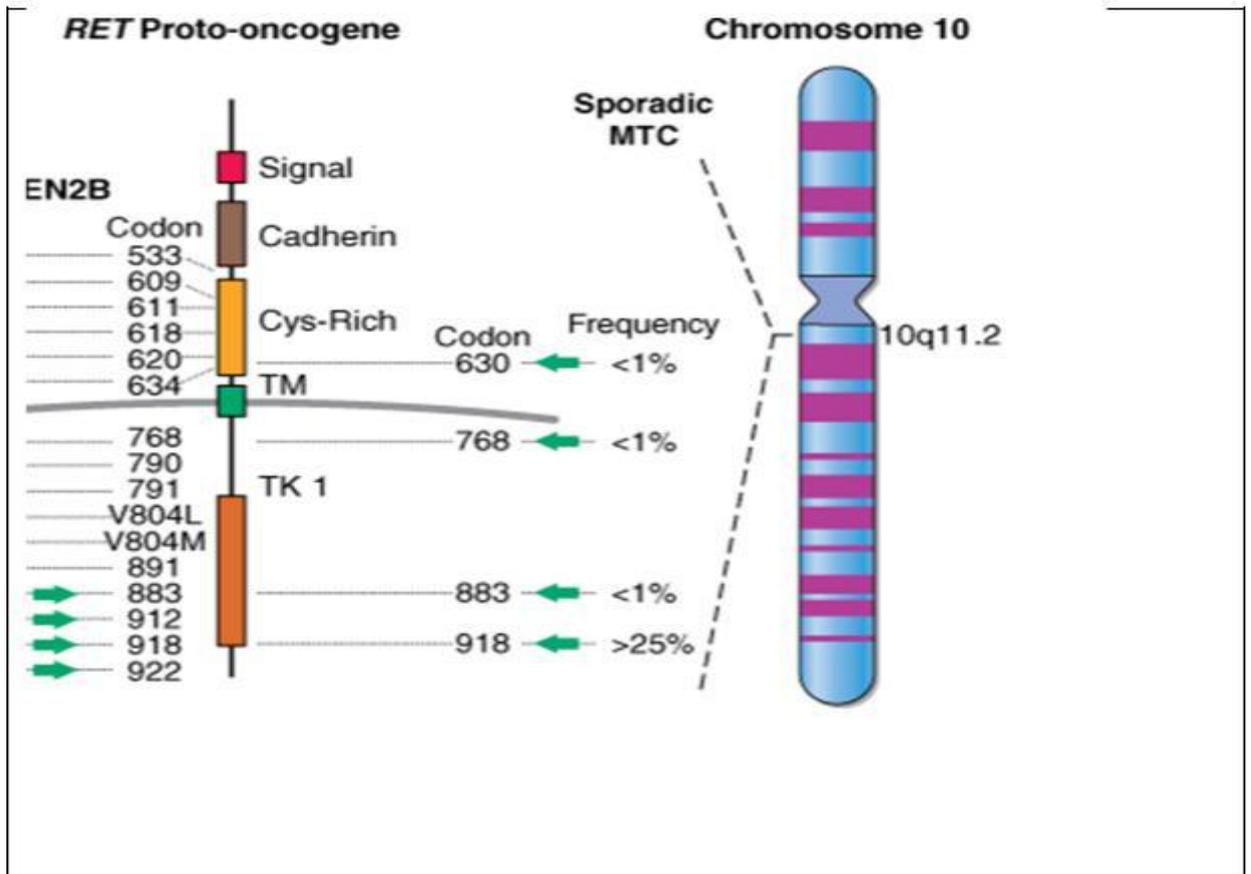


Figure15 : La localisation du gène RET sur son chromosome.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

V.2 .La Protéine responsable :

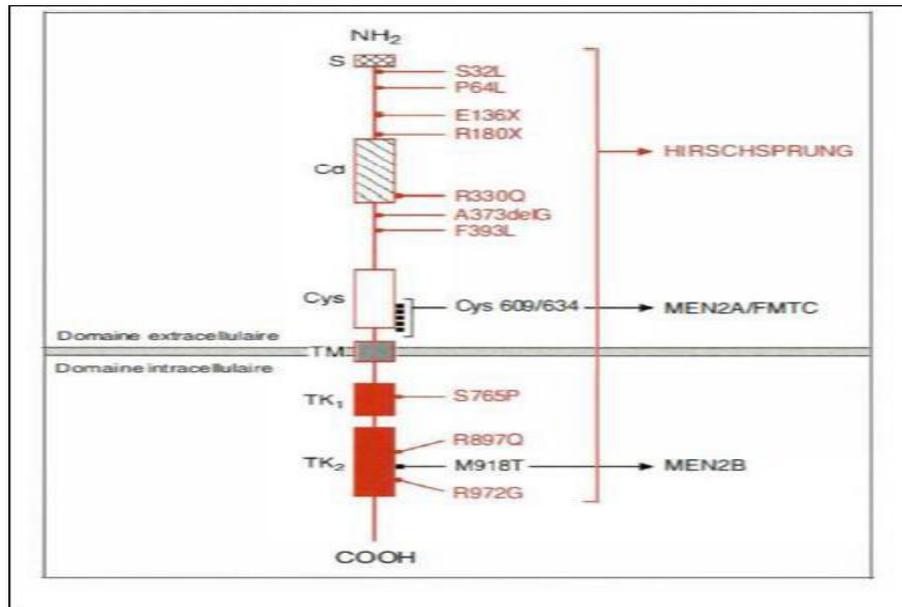


Figure 16 : la structure de protéine RET.

C'est la protéine RET, Les 21 exons du gène RET codent pour un récepteur tyrosine-kinase membranaire dont le domaine extracellulaire aminoterminal comporte une séquence signal (S), une région d'homologie avec les cadhérines (Cd) et des sites prédictifs de liaison du calcium (barres) et une région juxtatransmembranaire riche en cystéines (Cys). Le domaine transmembranaire (TM) de RET est codé intégralement par l'exon 11. On trouve enfin dans la région intracellulaire domaines tyrosine kinases TK. Les mutations ponctuelles de RET et les substitutions d'acides aminés que l'on peut en prédire sont indiquées en rouge pour la maladie de Hirschsprung [74, 75] et en noir pour NEM2A [76 ; 78], les formes familiales de CMT (FMTC [77, 78]) et NEM2B [79, 80].

V.3. Les mutations du gène RET :

Les mutations du gène RET sont multiples, situées dans les exons 10, 11, 13, 14 et 15, exceptionnellement 8 et 16.

Les mutations correspondant au phénotype NEM2A sont principalement situées dans l'exon 11 (codon 634). Cette seule mutation représente 48 % de la totalité des mutations RET et 85 % des NEM2A [81].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les mutations associées au phénotype NEM 2B sont presque exclusivement une altération du codon 918 (M918T, exon 16), elles sont à l'origine de 98 % du phénotype NEM 2B. De rares mutations du codon 883 à l'origine de phénotypes NEM 2B (exon 15) ont été rapportées dans quelques familles [82].

Les mutations associées au phénotype FMTC sont dans 40 % des cas, des mutations RET dans l'exon 10 (codon 609-611-618-620), ces deux derniers représentent 38 % des cas [83]. Dans les 60 % autres de FMTC, les mutations sont localisées dans les exons 14, principalement 804 et 844, mais aussi dans les exons 13 et 15.

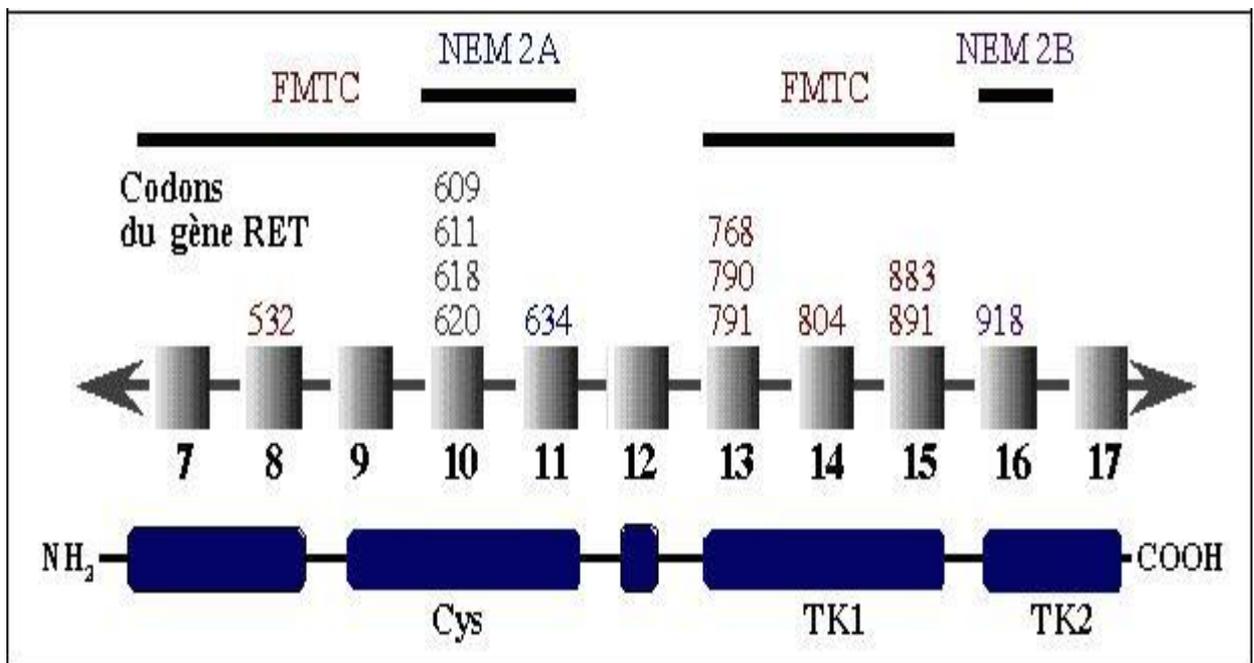


Figure17 : La structure de la protéine RET (récepteur) et les mutations de chaque phénotype (NEM2A ,2B et CMT) sur le gène RET.

V.4. L'agressivité des CMT selon le type de mutation :

La constatation d'une relation génotype-phénotype marquée incluant l'agressivité du cancer et donc l'âge d'apparition du CMT a permis de proposer une chirurgie à visée prophylactique, chez des patients appartenant à des familles identifiées [84].

Sous l'effet de la mutation RET, le CMT succède à une phase de développement d'îlots d'HCC, multiples et bilatéraux dans le corps thyroïde, puis apparaissent des foyers de micro cancer puis de cancer invasif [85].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

À la différence de la chirurgie du cancer proposée à un stade précoce qui correspond au micro cancer sans atteinte ganglionnaire, la chirurgie prophylactique s'adresse à un corps thyroïde indemne de cancer et donc encore normal ou présentant au maximum une HCC.

En 2001, des recommandations sur la chirurgie prophylactique des CMT génétiquement déterminés, reposant sur le type de mutation et l'agressivité correspondante du cancer, ont été publiées.

Les patients porteurs de mutations étaient classés selon trois groupes [86] :

- Pour le groupe 1, **mutations à très haut risque** correspondant à la NEM2B (mutation 918-883), la chirurgie était recommandée le plus tôt possible avant la première année de vie.

-Pour le groupe 2, **mutations à haut risque**, principalement la mutation 634 des NEM2A, mais également les mutations 611, 618 et 620 sur les exons 10 et 11, la chirurgie était recommandée avant l'âge de cinq ans.

-Pour le groupe 3, **mutations à faible risque** (mutation 609-768-790-791-804- 891) il n'était pas donné de recommandation précise, l'âge de la chirurgie variant selon le contexte familial entre l'âge de cinq ans et l'âge de dix ans.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 4 : Stratification du risque d'agressivité du cancer médullaire en fonction du codon du RET muté dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2). [87]

Phénotype	Codon de <i>RET</i> muté	Stratification du risque
NEM2B	918, 922, 883	très haut risque
NEM2A, FMTC	611, 618, 620	haut risque
	634	
	609	
NEM2A, FMTC	768, 790, 791	faible risque
	804	
	891	

D'autres recommandations ont été ultérieurement apportées, Euromen [85], American Thyroid Association en 2009 [88] confortées par des études cliniques ultérieures [89]. Cette dernière classant les patients en quatre groupes, n'entraînait pas de modification des âges de prise en charge précédemment proposés.

L'âge de l'indication opératoire pour la chirurgie prophylactique ne reposait pas uniquement sur la mutation, mais également sur le taux de CT. En effet, ce dosage constitue un élément essentiel de la décision thérapeutique, en particulier pour les mutations de type 2 et surtout de type 1.

Devant l'impossibilité d'obtenir actuellement des tests de stimulation par la pentagastrine, très utile dans un tel contexte, nous ne disposons aujourd'hui en France, que du dosage de CT basal dont le taux normal est inférieur à 10 pg/ml, avec les trousse de dosage immunométriques.

Chez un sujet porteur d'un phénotype NEM2, ou FMTC, un niveau basal supérieur à 10 pg/ml doit être considéré comme pathologique [85]. Si la limite supérieure de la normalité du taux de CT est bien définie chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, elle reste imprécise chez l'enfant de moins de trois ans [90].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

En outre, il n'existe pas de valeur discriminante précisant la limite entre l'HCC et le micro cancer [91]. Cependant deux séries récentes ne retrouvent pas d'extension extra thyroïdienne pour des valeurs de CT basale inférieures à 30 pg/ml pour l'une et 60 pg/ml pour l'autre [92, 93].

Pour les mutations siégeant dans l'exon 10 ou 11 et correspondant principalement à la NEM2A avec la mutation 634, la prévalence du cancer à l'âge de cinq ans, varie de 50 à 60 % mais la possibilité d'un micro cancer avant l'âge de 2ans a été rapportée [85, 94, 95, 96]. De même si l'atteinte ganglionnaire est considérée comme exceptionnelle avant l'âge de 10 ans [97], elle a été rapportée dès l'âge de 5 ans et 11 mois [98].

L'indication opératoire de chirurgie prophylactique à l'âge de 5 ans, correspond donc à la limite supérieure d'une fourchette d'âge dont la limite inférieure demeure imprécise (2 ans, 3 ans).

La constatation d'une élévation du dosage de CT constitue quelque soit l'âge, une indication opératoire formelle et l'évolution se fait vers la proposition d'une chirurgie prophylactique de plus en plus précoce autours de l'âge de 2 ans [99].

Pour les mutations siégeant sur les exons 13-14 15, et correspondant en pratique le plus souvent à des FMTC, l'agressivité tumorale est très faible. Sur 84 patients opérés à des âges compris entre 32 et 44 ans, 10 ne présentaient aucune pathologie des cellules C et 28 une simple HCC [100]. À l'inverse des microcancers ont été retrouvés dès l'âge de 4 ans pour une mutation 804 et entre 10 et 13 ans pour des mutations 790, 791 et 891 [96, 101, 102].

Il est donc, dans ce contexte, impossible de préciser un âge optimal pour la chirurgie prophylactique et outre le taux de CT qui constitue là encore une indication opératoire formelle en cas d'élévation, l'étude de l'histoire familiale du cancer est essentielle et conditionne la prise en charge et l'âge de la chirurgie. En cas de mutation 790, une décision prise au coup par coup à la place d'une thyroïdectomie prophylactique systématique a même été proposée [103].

Évoquer la chirurgie prophylactique du CMT amène à préciser le geste. En effet, classiquement, la chirurgie du CMT impose d'associer à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire au minimum du compartiment central [99].

En cas de chirurgie prophylactique où le cancer n'est pas encore développé, la thyroïdectomie totale seule est suffisante. Elle présente l'avantage d'une morbidité moindre par rapport au curage central qui majore de façon marquée, les risques d'hypocalcémie post opératoires et de façon moins nette, le taux de paralysie récurrentielle [104]. Il convient donc

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

pour proposer une thyroïdectomie totale isolée, d'avoir la certitude que le patient ne présente pas de cancer et donc un risque nul d'atteinte ganglionnaire, élément essentiel du pronostic : chez l'enfant, la guérison à 10 ans est de 100 % après chirurgie d'un CMT en l'absence d'atteinte ganglionnaire, elle chute à 84 %, en cas d'atteinte ganglionnaire [105].

Dans les mutations de très hauts risques, où le CMT est présent dès les premiers mois de la vie et où le risque d'atteinte ganglionnaire apparaît dès la première année, le curage central prophylactique sera systématiquement associé.

Dans les mutations à hauts risques, la thyroïdectomie totale isolée pourra être proposée, chez des patients opérés avant l'âge de 5 ans, parfois plus tôt si l'histoire familiale l'impose, à condition que le taux de CT basal ne soit pas être élevé. Pour les mutations à plus faibles risques, de niveau 1, plus que l'âge, qui dans certaines familles peut être très supérieur à 10 ans, c'est la normalité du taux basal de CT qui autorisera une simple thyroïdectomie totale.

VI. Prise en charge du CMT :

VI.1. Bilan préopératoire :

Un bilan d'extension se justifie si la CT basale est élevée : en pratique supérieure à 100 pg/ml, dans la mesure où les explorations morphologiques restent en règle négatives en deçà de ces valeurs.

Ce bilan comprend des explorations par imagerie conventionnelle : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastinopulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM, IRM), osseuse (scintigraphie).

La laparoscopie est proposée à titre systématique par certains à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infracliniques retrouvées dans 21 % des cas au moment de la thyroïdectomie bien que celles-ci n'apparaissent pas modifier l'attitude chirurgicale locale vis-à-vis du CMT [129].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

VI.2. Bilan d'une maladie résiduelle et/ou métastatique :

Les métastases sont souvent de localisation multiple, avec atteinte hépatique préférentielle suivie par les poumons et l'os. Elles sont corrélées avec les valeurs de CT et d'ACE, et sur le plan clinique le plus souvent associées à des flushes et à la diarrhée motrice.

Elles représentent la cause majeure de mortalité liée au CMT avec un abaissement de la survie à moins de 20 % à 10 ans après leur diagnostic [124].

Le bilan d'extension à réaliser devant un CMT non guéri par une chirurgie initiale adéquate et complète a pour objectif de localiser le(s) site(s) résiduels de sécrétion de CT.

Ces explorations font appel aux techniques d'imageries conventionnelles habituelles, auxquels s'ajoutent les techniques invasives comme la laparoscopie ou le cathétérisme veineux étagé pour certains [121,129]. Les techniques scintigraphiques comme la TEP fluoro-

DOPA semblent prometteuses pour l'avenir, le TEP 18FDG n'ayant pas démontré de supériorité par rapport aux explorations morphologiques conventionnelles, notamment la TDM [114].

VII. Traitements du CMT :

VII.1. Traitement chirurgical de première intention :

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

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associe à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire dont les modalités peuvent varier en fonction des équipes, mais dont le principe est admis compte tenu de la particulière lymphophilie du CMT : 55 à 75 % de métastases ganglionnaires au moment du diagnostic [125,131]. Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

L'envahissement ganglionnaire est précoce, dès le stade de microcarcinome [131,135].

L'envahissement des chaînes ganglionnaires cervicales ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central [119, 125, 131] et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans près de 20 % des cas, y compris pour des CMT infracentimétriques [119, 125, 131] 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.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Le curage ganglionnaire extensif (central et latérocervical bilatéral) est ainsi préconisé pour les CMT familiaux, les CMT avec métastases ganglionnaires dans le compartiment central, ou à titre systématique. Il permettrait de réduire le risque de rechute ganglionnaire. Un curage limité au compartiment latérocervical ipsilatéral peut être proposé pour un CMT unilatéral, en l'absence de métastases ganglionnaires récurrentielles et latérocervicales ipsilatérales [119, 131, 135].

Pour les CMT infracentimétriques, le curage ganglionnaire central apparaît indiqué du fait de possibles métastases ganglionnaires associées et de la sur morbidité induite par une réintervention cervicale [115, 131, 137]. 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.

VII.2. Attitude thérapeutique devant une maladie résiduelle :

En cas de maladie résiduelle locorégionale après chirurgie, la reprise chirurgicale est indiquée pour des valeurs de CT élevées (> 100 pg/ml) si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate). Un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est indiqué s'il existe des adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes. Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales : normalisation de la CT dans moins de 30 % des cas, réduction du taux dans 40–70 % [128].

S'il existe des métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est pas indiquée et l'indication des autres traitements à discuter de façon pluridisciplinaire. En cas d'hyper-CT résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases

Localisable, l'évolutivité biologique des marqueurs (CT et ACE) doit être appréciée, leur stabilité faisant préconiser l'abstention thérapeutique.

Après la thyroïdectomie totale, le patient doit être mis sous traitement hormonal (hormone de synthèse) substitutif.

VII.3. Autres traitements :

Le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur (en cas de maladie métastatique) doit être entrepris. Les analogues de la somatostatine et l'interféron n'ont pas d'indication, car ils sont peu, voire non efficaces [123,126]. Les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative et/ou adjuvante d'une maladie résiduelle disséminée avec métastases identifiables multiples non opérables, ou devant une hypercalcitoninémie résiduelle évolutive sans masse tumorale identifiable, avec ou sans élévation de l'ACE qui signe dans ce cas une dédifférenciation tumorale.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

La chimiothérapie n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité (combinaisons doxorubicine, 5-fluorouracil, streptozotocine, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide) avec un taux de réponse objective de 20 % environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie [123, 126, 127, 132].

La radiothérapie cervicomédiastinale a été proposée pour retarder la survenue des rechutes sans preuve évidente de son efficacité.

La radio-immunothérapie anti-ACE, sur de petites séries, permet une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie [110], la toxicité hématologique étant le facteur limitant.

La prise en charge de localisations métastatiques uniques ou limitées fait appel à des techniques classiques en oncologie, non spécifiques : chimioembolisation (42 % réponses partielles, 42 % de stabilisation [113]), radiofréquence, exérèse chirurgicale.

VIII. Pronostic du CMT :

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique [116, 117, 124] : la guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33–50 % des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire [118,135].

L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire sont également des facteurs pronostiques [106]. Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisins de 80 % et 70 % pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98 % et 95 % pour les patients biologiquement guéris en postopératoire [120,122, 131].

Faire le diagnostic du CMT en préopératoire par le dosage de CT systématique, permet de dépister le CMT à un stade précoce infracentimétrique dans 60–70 % des cas [48, 70, 71, 130], dans 68 % au stade I et II [46] et sans envahissement ganglionnaire dans 75 % des cas [122], donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquate. Même si à ce jour, la répercussion sur le pronostic de ce dosage systématique ne peut être établie avec un recul supérieur à dix ans, la normalisation de la CT en postopératoire est obtenue dans plus de 70 % des cas et la rémission complète dans 100 % des cas opérés au stade I, avec un recul allant jusqu'à huit ans [46,122].

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

IX. Surveillance du CMT :

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

Le test Pg est indiqué pour la surveillance lorsque la CT basale est normale pour détecter une persistance de la maladie ou une récurrence. Il permet d'affirmer la rémission en cas d'absence de réponse de la CT, une réponse supérieure à 10 pg/ml étant en faveur de tissu tumoral résiduel. Il faut savoir que la persistance ou l'apparition dans le suivi d'une réponse de la CT à la Pg avec CT basale normale ne débouche sur aucune prise en charge spécifique, puisqu'il faut au minimum un taux de CT basale de 100 pg/ml pour espérer pouvoir mettre en évidence du tissu tumoral résiduel avec les explorations actuelles et que le bénéfice d'une réintervention chirurgicale dans ce contexte donne des résultats décevants [134,137].

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

X. Analyse génétique et enquête familiale :

Devant tout CMT, l'enquête familiale doit être la règle : un contexte familial de CMT (et/ou de phéochromocytome et/ ou d'hyperparathyroïdie primaire) rendant le diagnostic de NEM2 fortement probable. Cependant, ni la négativité de l'enquête familiale, ni l'absence d'association lésionnelle ne permettent d'exclure un cas index de NEM2 porteur d'une mutation de novo dont la prévalence est estimée entre 5–16 % [138].

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire du gène *RET* avec la mise en évidence d'une mutation germinale. Cette analyse doit être réalisée à titre systématique et fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT [138, 139, 140]. L'analyse s'effectue sur une simple prise de sang, après information détaillée préalable du patient et son consentement écrit légalement obligatoire (J.O. du 27 juin 2000, article R 145-15-4) [141].

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

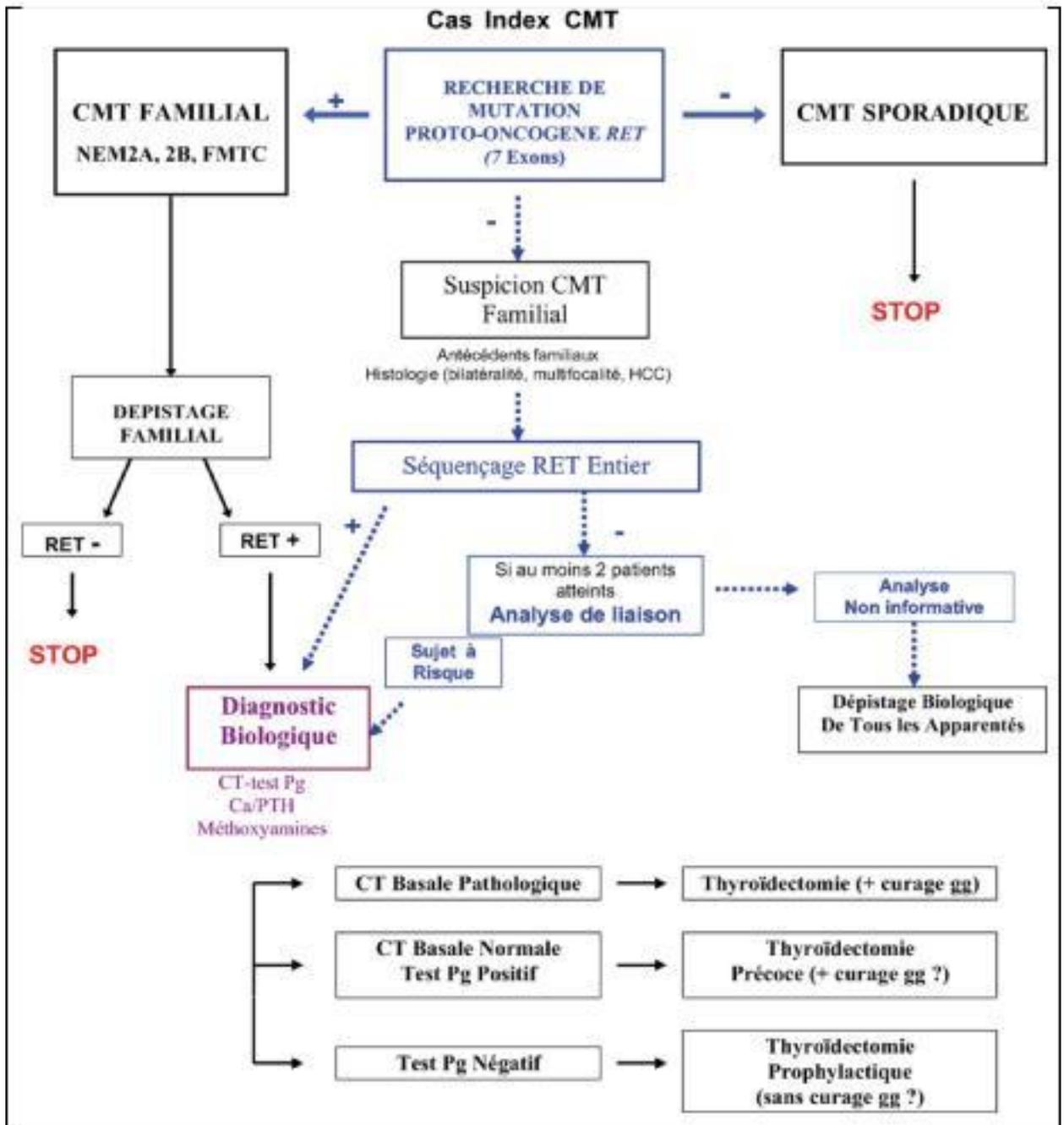


Figure 18 : Stratégie de dépistage des formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) à partir d'un cas index porteur d'un CMT (recommandation des tumeurs endocrines [GTE])

Dans 95 % des cas, la mise en évidence d'une mutation de *RET*, après confirmation sur un second prélèvement indépendant permet de faire le diagnostic de NEM2. L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 % (Fig. 17) : l'analyse est restreinte au propositus, aucune exploration dans le reste de la famille n'est à prévoir.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un FMTC dont la mutation n'est pas connue à ce jour. En présence de cas familiaux de CMT, ou d'un CMT multifocal, bilatéral, associé à une HCC bilatérale, (caractéristiques histologiques suspectes de forme familiale), le séquençage du gène *RET* sur toute la séquence codante, disponible en semi-routine, est indiqué à la recherche d'une mutation sur un autre exon du gène. Si le séquençage de *RET* entier reste négatif face à un contexte familial indiscutable, le diagnostic d'une NEM2 reposera sur l'étude du polymorphisme génique par analyse de liaison chez le cas index et les apparentés qui doit être entrepris sur au moins deux sujets atteints et deux sujets indemnes pour qu'une probabilité (fiabilité supérieure à 99 %) puisse être faite chez le membre testé de la famille. Pour tous ces cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le propositus et les apparentés à risque initialement et au cours d'un suivi.

NEM2 : conduite du dépistage familial

Dès l'identification de la mutation germinale de *RET* chez le cas index, le diagnostic de NEM2 est formel et doit conduire au dépistage génétique familial par la recherche directe de la mutation familiale sur l'ADN génomique des membres de la famille susceptibles d'être atteints après obtention de leur consentement éclairé : fratrie, ascendants et descendants directs, puis sur les branches collatérales de la famille en fonction des résultats positifs obtenus. [141]. Ce dépistage est réalisé en ambulatoire sur une simple prise de sang, après consentement éclairé et selon les dispositions légales : la recherche de la mutation familiale chez les apparentés asymptomatiques doit être effectuée « par un médecin oeuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ».

Compte tenu de l'importance du résultat (positif ou négatif) pour la prise en charge du patient, cette analyse devra être confirmée par un second prélèvement indépendant [141].

De cette double analyse découle l'identification : des apparentés indemnes qui seront écartés définitivement de la surveillance ; des sujets porteurs de la mutation familiale (*Fig.17*), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes : dosage de la CT plasmatique avec test de stimulation par la Pg qui permettra de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C, soit dès le premier test, soit lors de la surveillance ultérieure, et d'apprécier partiellement le stade anatomoclinique qui sera le plus souvent infraclinique (HCC, micro-CMT) ; recherche des autres atteintes d'une NEM2 quelle que soit la mutation de *RET*.

Dans les familles où aucune mutation de *RET* n'est identifiée sur la séquence entière du gène, la discrimination entre sujets sains et atteints nécessite une analyse de liaison et en cas d'échec, repose sur le dépistage biologique de la maladie par le test à la Pg chez tous les apparentés.

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude de cas (02 cas cliniques) de 2 patients opérés au service d'ORL-CHU Constantine.

II .L'étude des cas cliniques :

II.1. Premier cas clinique :

II.1.1. Motif d'hospitalisation :

Le jeune patient H.A né le 04/12/2007 à Constantine, l'ainé d'une fratrie de 02 enfants vivants bien portants, issu d'un mariage non consanguin, hospitalisé au service d'ORL pour la prise en charge d'un CMT familial.

II.1.2. Antécédents :

II.1.2.1. Personnels : Sans particularité

II.1.2.2. Familiaux :

Son oncle (cas index) est opéré à l'âge de 33 ans pour néoplasie endocrinienne multiple, de type 2a, associant phéochromocytome bilatéral et CMT, en rapport avec une mutation du gène RET sur l'exon 11.

- La même néoplasie est diagnostiqué chez son père et 2 tantes paternelles, prise en charge chirurgicalement.
- Son cousin et sa nièce dont le père est le cas index on bénéficié d'une thyroïdectomie initialement préventive a l'âge de 11 ans, l'étude histologique avait révélé des foyers de CMT chez le garçon, la même intervention est pratiquée chez un autre cousin à 14 ans revenue positive.

II.1.3. Histoire de la maladie :

- Le diagnostic génétique a été posé a l'âge de 3 ans avec indication d'une thyroïdectomie totale préventive que les parents ont refusé au depart.la thyrocalcitonine (TCT) était déjà légèrement élevée de l'ordre de 16pg/ml.
- Trois ans plus tard, l'enfant consulte au niveau du service d'ORL-CHUC d'où son admission pour thyroïdectomie totale prophylactique.

II.1.4. Examen clinique :

II.1.4.1. statut général :

- Bon état général
- Bonne coloration cutanéomuqueuse
- Apyrétique
- Eupneique
- Absences de signes de dysthyroïdie
- Absence de syndrome infectieux.

PARTIE PRATIQUE

- Le diagnostic génétique a été posé à l'âge de 3 ans avec indication d'une thyroïdectomie totale préventive que les parents ont refusé au départ. La thyrocalcitonine (TCT) était déjà légèrement élevée de l'ordre de 16pg/ml.
- Trois ans plus tard, l'enfant consulte au niveau du service d'ORL-CHUC d'où son admission pour thyroïdectomie totale prophylactique.

II.1.4.2. Examen de la région d'appel "cou"

a) signes fonctionnels :

- Pas de signes de compression.
- Pas de signes dysthyroïdie.
- Pas de détresse respiratoire.

b) signes physiques :

- Cou de morphologie normale.
- Thyroïde non palpable.
- Pas d'adénopathies palpables.

c) Nasofibroscopie :

- Filière laryngée libre.
- Bonne mobilité des 02 cordes vocales.
- Le reste de l'examen clinique ORL et somatique est sans particularité.

Bonne mobilité des 02 cordes vocales.

II.1.4.3. Examens complémentaires :

A. Bilan biologique :

TCT (thyrocalcitonine)=marqueur tumoral est de 27.3pg/ml (normale<13), cette évolution évoque un CMT installé.

ACE=<5ng/ml.

FT3=4.12pml/l.

FT4=14.82pml/l.

TSH=3.36ui/ml.

B. Echographie cervicale:

Glande thyroïde normale et d'échostructure homogène.

Absence d'adénopathies.

PARTIE PRATIQUE

Au total :

C'est le jeune patient H.A âgé de 06 ans porteur de mutation du gène RET responsable de CMT, actuellement à l'état infra clinique est admis au service d'ORL pour une thyroïdectomie totale prophylactique.

II.1.5. Conduite à tenir :

- Enfant entrepris au bloc opératoire le 05/01/2015 ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale préventive avec curage central avec mise en place de 02 drains de Redon.
- Les suites opératoires étaient bonnes et l'enfant fut orienté au service d'endocrinologie pour suivi.
- L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est revenu en faveur d'un micro CMT, une échographie cervicale de contrôle était demandée ayant objectivé :
 - Multiples adénopathies latéro-cervicales gauches centimétriques reparties sur les secteurs **III, IV, V et VI** et bilatérales du secteur **II** droit et un chapelet ganglionnaire gauche.
 - L'enfant fut réadmis au service ORL, il a bénéficié d'un curage ganglionnaire latéro-cervical bilatéral dont l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'une lymphadenite réactionnelle sans infiltration tumorale au niveau des 02 curages.
 - L'enfant est suivi régulièrement par des dosages de TCT.

II.2. Deuxième cas :

II.2.1. Motif d'hospitalisation :

Il s'agit de la patiente B.CH âgée de 05ans originaire et demeurant a JIJEL ainée d'une fratrie de 2 enfants vivants bien portants admise pour suspicion de néoplasie endocrinienne multiple.

II.2.2. Antécédents :

II.2.2.1. Personnels : Sans particularité

II.2.2.2. familiaux :

Sa mère et sa tante ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale, dont l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'un carcinome médullaire de la thyroïde.

L'étude génétique a révélé une NEM.

II.2.3. Histoire de la maladie :

L'histoire remonte, après la thyroïdectomie de sa mère ou une étude génétique a objectivé que l'enfant est porteuse du gène RET d'où son admission.

II.2.4. Examen clinique :

II.2.4.1. Statut général :

Bon état général.

Bonne coloration cutanéomuqueuse.

Apyrétique

II.2.4.2. Examen de la région d'appel « cou » :

A. Signes fonctionnels :

Pas de signes de dysthyroïdie.

Pas de dyspnée.

Pas de dysphonie.

Pas de dysphagie.

B. Signes physique :

✓

Inspection

Cou d'aspect et de morphologie normale.

Pas de cicatrice d'intervention chirurgicale.

Pas de tuméfaction.

✓

Palpation

Sans particularité.

✓

Laryngoscopie indirecte :

Filière laryngée libre.

Cordes vocales mobiles à la phonation et la respiration.

Le reste l'examen ORL et somatique est sans particularité.

II.2.4.3. Examens complémentaires :

A. Examens biologiques :

- TSH : 2,18 MUI /ml.
- T4 :12,9 pmol /l.
- ANTI TPO <10PML /L.
- Anti thyroglobuline < 20UI/ml.
- CT =55pg/ml.

B. Examens radiologiques :

- Echographie cervicale

Glande thyroïde de taille et d'aspect normal

Adénopathie sous angulo-mandibulaire bilatérale

hypoéchogène de 5.9×9.2mm a droite et 5.6 ×10mmm a gauche

PARTIE PRATIQUE

Au total :

Il s'agit de l'enfant B.CH âgée de 05 ans aux antécédents familiaux de CMT sur NEM admise pour thyroïdectomie prophylactique.

II.2.5. Conduite à tenue :

- Hospitalisation.
- Abord veineux solide.
- L'enfant a bénéficié d'une thyroïdectomie totale sous AG avec curage central, et mise en place de 02 drains de Redon.
- Bonnes suites opératoires.

III. Diagnostique biologique :

III.1. Dosage de calcitonine :

III.1.1. Appareil utilisé (IMMULITE 2000 calcitonine) :

Domaine d'utilisation réservé à un usage diagnostic in vitro avec les analyseurs des systèmes IMMULITE2000 pour la mesure quantitative de la calcitonine (thyrocalcitonine) dans le sérum humain ou le plasma hépariné. Ce test constitue une aide au diagnostic et au traitement des maladies mettant en cause les glandes thyroïde et parathyroïde incluant le carcinome et l'hyperparathyroïdie. (Les composants d'IMMULITE dans **Annexe 2**)



Figure19 : l'appareil de dosage de calcitonine «IMMULITE » CHU C.

III.1.2. Principe du test :

IMMULITE 2000 Calcitonine est un dosage immunométrique chimiluminescent enzymatique En phase solide en deux étapes :

- Cycles d'incubation : 2×30 minutes.
- Temps de rendu du premier résultat : 65 minutes.

PARTIE PRATIQUE

III.1.2.1 Méthodes :

- faire un prélèvement sanguin dans un tube héparine.
- centrifugation des échantillons à 5min (300TOUR/min).
- poser dans l'appareil IMMULITE les tubes complets (cas de quantité de surnagent Suffisant)
- relever le surnagent et mettez dans un GODET (cas de quantité de surnagent insuffisant).
Et poser les GODET dans segment B pour entrer dans l'appareil.
- calibration de réactif de travail avant l'utilisation pour scanner le dosage de calcitonine.
- Utilisée L'eau distillé dans l'appareil pour diluée l'échantillon.

III.1.2.2. Matériels et réactifs :

Tableau 05: les matériels et les réactifs utilisés dans dosage de calcitonine

Matériels	Réactifs
-Tube héparine. -Centrifugeuse. -L'appareil IMMULITE 2000XPI. -Segment B.	-réactifs du travail (TSH). - Eau distillée. - Substrat ; échantillon ou sérum.

IV. Diagnostique génétique :

IV.1. Prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin destiné à l'extraction de l'ADN est recueilli à partir du sang total périphérique 5 à 10 ml, dans des tubes vacutainer contenant de l'Ethylene Diamine Tetracetic Acid (l'EDTA) comme anticoagulant.

- Ces prélèvements ont été réalisés, après avoir eu le consentement du patient, par des infirmiers du service d'ORL du CHU de Constantine. Un questionnaire comprenant toutes les données épidémiologiques et cliniques a été établi pour le cas d'étude. Tous les renseignements nécessaires ont été enregistrés, à partir du dossier médical et de l'interrogatoire avec le patient.
- L'identification des tubes a été réalisée en mentionnant le nom, le prénom du sujet prélevé, et le service d'ORL sur les étiquettes des tubes.
- Les prélèvements ont été conservés à une température de 4° C jusqu'au moment de la réalisation de l'étude.

IV.2. Extraction de l'ADN :

L'extraction d'ADN a été réalisée par la méthode utilisant des solvants non organiques (La méthode au Na Cl). L'ADN de chaque sujet a été extrait à partir de leucocytes du sang périphérique.

IV.2.1. Principe :

IV.2.1.1. Préparation des leucocytes :

Les leucocytes ont été séparés du sang total par lyse hypotonique des globules rouges selon les étapes suivantes :

- Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 30 ml avec du TE (Tris- EDTA 20:5, laisser 10 mn dans la glace la composition du tampon d'extraction TE 20:5 est mentionnée dans l'**Annexe 3**).
- Centrifuger 12 mn à 3900 tpm (tours par minute),
- Jeter le surnageant,
- Ajouter quelques ml de TE 20:5 au culot et le remettre en suspension,
- Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 mn dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions,
- Jeter le surnageant pour l'obtention d'un culot leucocytaire.

PARTIE PRATIQUE

IV.2.1.2. Extirpation de l'ADN :

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot (la composition du tampon de lyse est mentionnée dans l'**annexe 4**)
- Ajouter 200 µl de SDS Sodium Dodécyle Sulfate à 10 %. C'est un détergent qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire et inhibe l'action des nucléases,
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml. Cette enzyme dénature et dégrade les protéines,
- Agiter le tube sur une roue à 27° C pendant 24 h.
- Le lendemain, refroidir dans la glace 5 min.
- Ajouter 1 ml de Na Cl 4M et agiter vigoureusement à la main. L'ADN nucléaire est libérées dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnagent par précipitation avec l'éthanol pur.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 12 min à 3900 tpm.

IV.3. Génotypage de la RET :

Pour la mise en évidence du génotype du polymorphisme CMT de la RET, nous avons utilisé la technique PCR/RFLP qui consiste à la réalisation des étapes suivantes :

- ❖ Amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction).
- ❖ Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour le contrôle du produit PCR s'assurer qu'il n'y a pas de contamination.
- ❖ Digestion du produit de « PCR » par l'enzyme de restriction *HinfI*.
- ❖ Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour la séparation des produits de PCR.

- ❖ Digestion.

La technique de PCR n'est pas faite on cause des problèmes techniques.

PARTIE PRATIQUE

V. RESULTATS:

V.1. La resultat de premier cas :

taux normale de CT : < 2pg/m

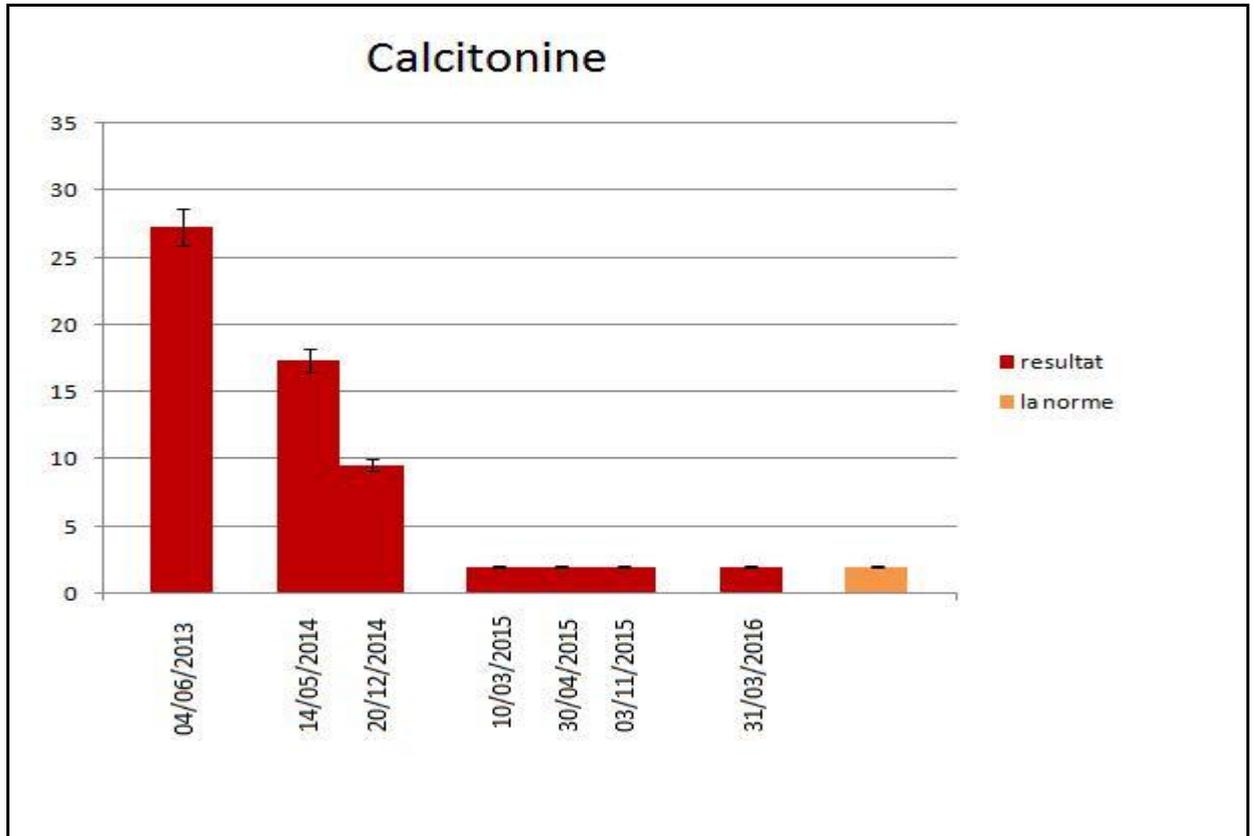


Figure 20 : Variations du taux de calcitonine durant les années 2013 à 2016

Histogramme démontre le taux de CT significatif en fonction du temps avant et après thyroïdectomie donc il est réparti en deux étapes :

-Avant la thyroïdectomie (2013-2014) : le taux de CT (06/2013) est maximal par rapport à la valeur normale mais en 05/2014 et 12/2014 la valeur diminue.

PARTIE PRATIQUE

-Après la thyroïdectomie (03/2015- 03/2016) : le taux de CT s'est normalisé.

Taux normal de TSH : (0,24-4.20 $\mu\text{l/ml}$)

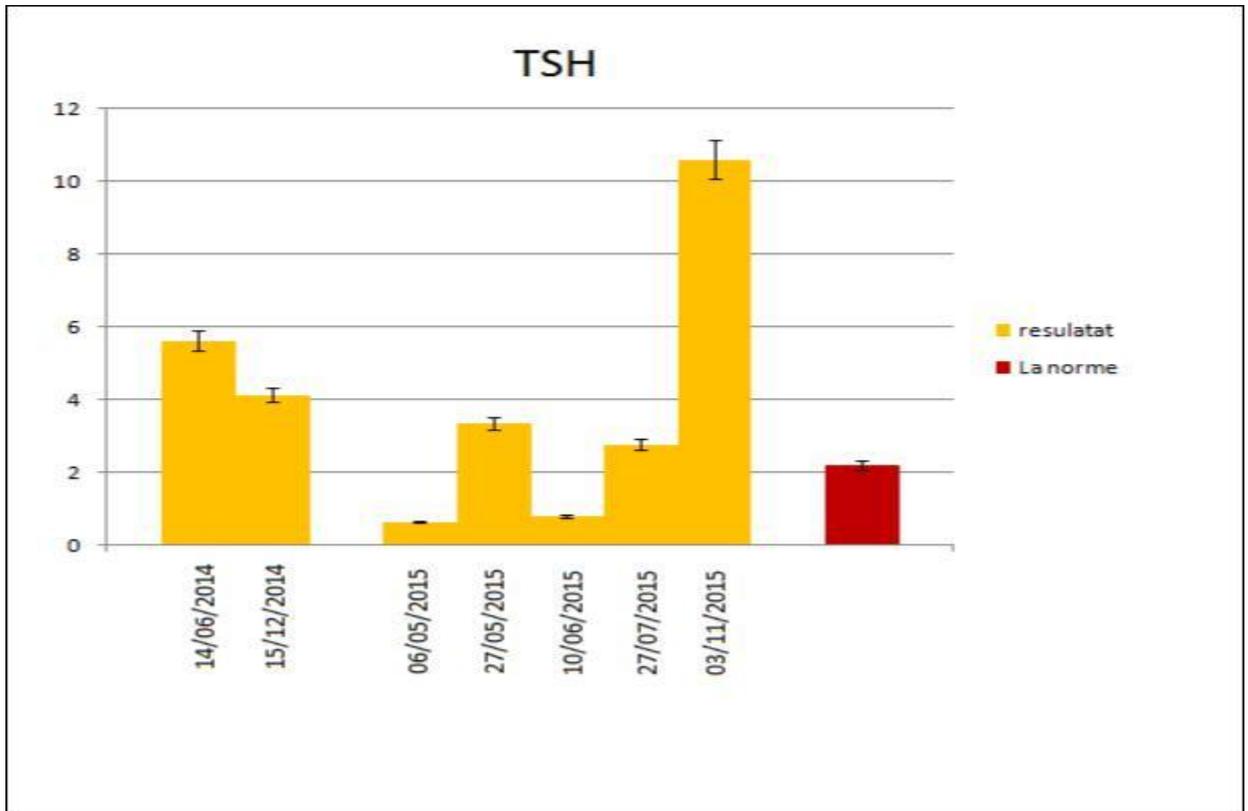


Figure 21 : Variations du taux de TSH durant les années 2014-2015

Histogramme a démontré :

- En 06/2014(avant thyroïdectomie) le taux de TSH est élevé par rapport à la valeur normale mais à la fin de 2014 il se normalise.
- Après la thyroïdectomie le taux de TSH est normal.
- En 11/2015 : le taux de TSH a augmenté à cause d'un surdosage en Lévothyrox (hormonothérapie substitutive) donc il faut diminuer la dose.

PARTIE PRATIQUE

Taux normal de T3 : (3,2-6,8 p mol /L)

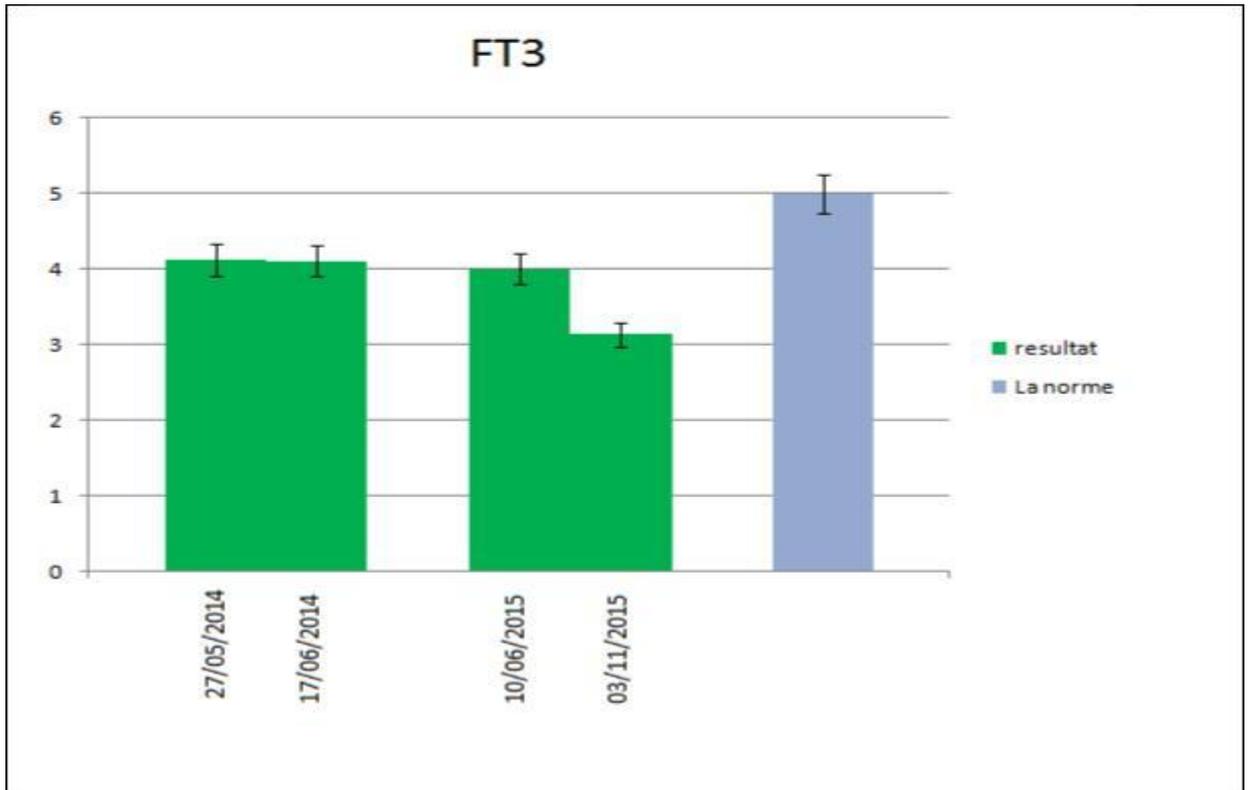


Figure 22 : Variations du taux de FT3 durant les années 2014-2015

L'histogramme a démontré :

-En 2014 (avant la thyroïdectomie) : le taux de T3 varie mais reste toujours dans les limites de la valeur normale

-En 2015 (après la thyroïdectomie) : le taux de T3 est normal mais à la fin de 2015 le taux de T3 diminue en rapport avec le sous dosage en hormones thyroïdiennes donc il faut augmenter la dose.

PARTIE PRATIQUE

Taux normal de T4 : (10,5-22 p mol /L).

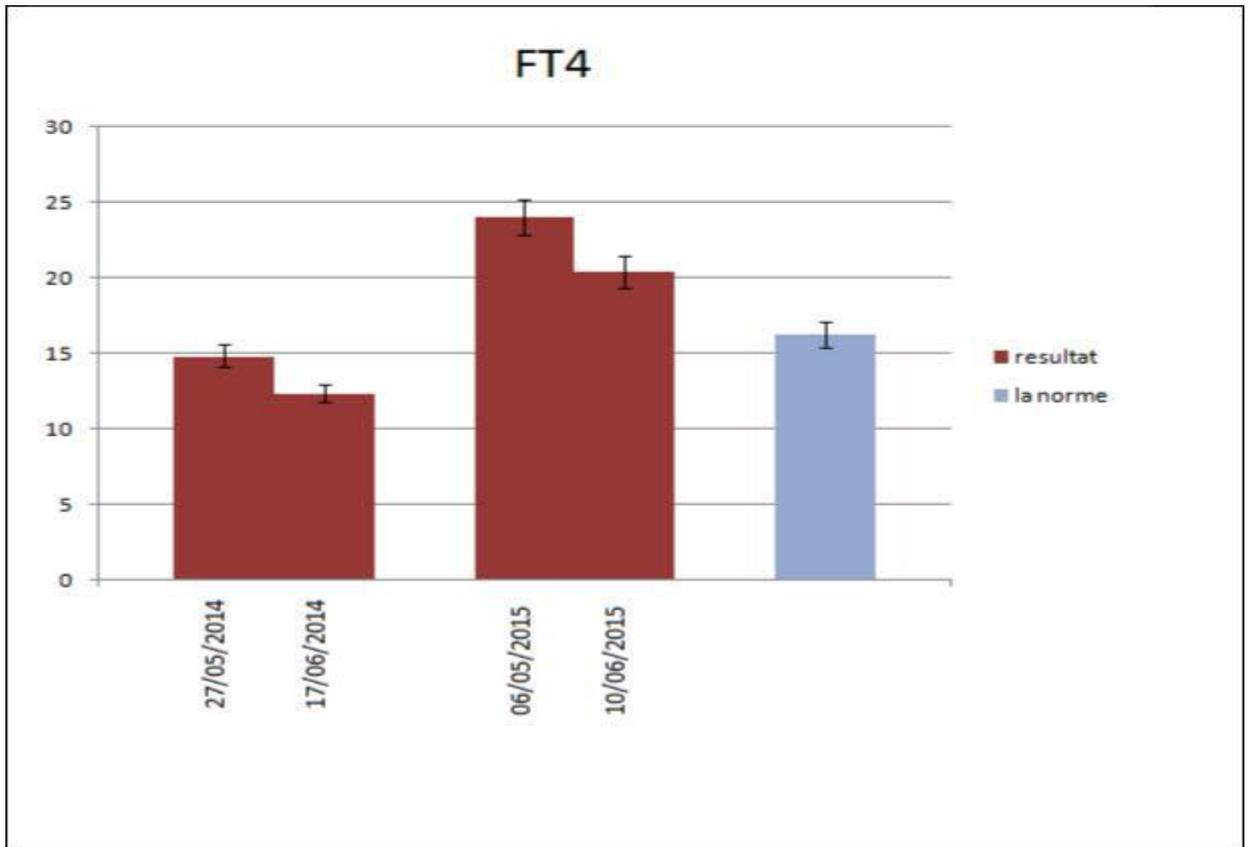


Figure 23 : Variations du taux de FT4 durant les années 2014-2015

L'histogramme démontre :

-En 2014(avant la thyroïdectomie) : le taux de T4 est normal.

-En 05/ 2015(après la thyroïdectomie) : le taux de T4 a augmenté et a dépassé la limite supérieure en rapport avec un surdosage en hormones de synthèse donc on doit obligatoirement diminuer la dose ce qui conduit a une normalisation de T4 par la suite

PARTIE PRATIQUE

V.2. Résultat de deuxième cas :

Taux normale de CT : < 2pg/m

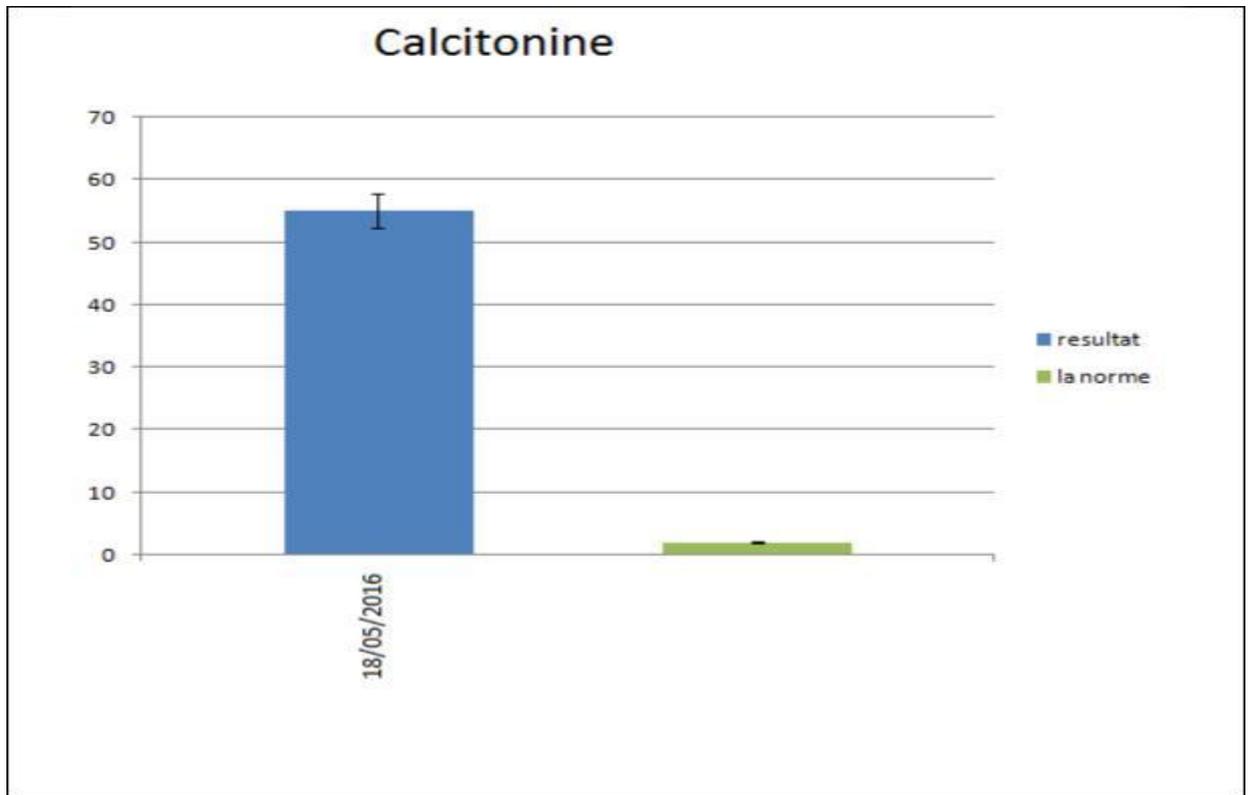


Figure 24 : Variations du taux de calcitonine durant 2016

L'enfant avait un taux de calcitonine très élevé avant la thyroïdectomie totale.

PARTIE PRATIQUE

Taux normale de TSH (0,24-4.20 $\mu\text{I/ml}$)

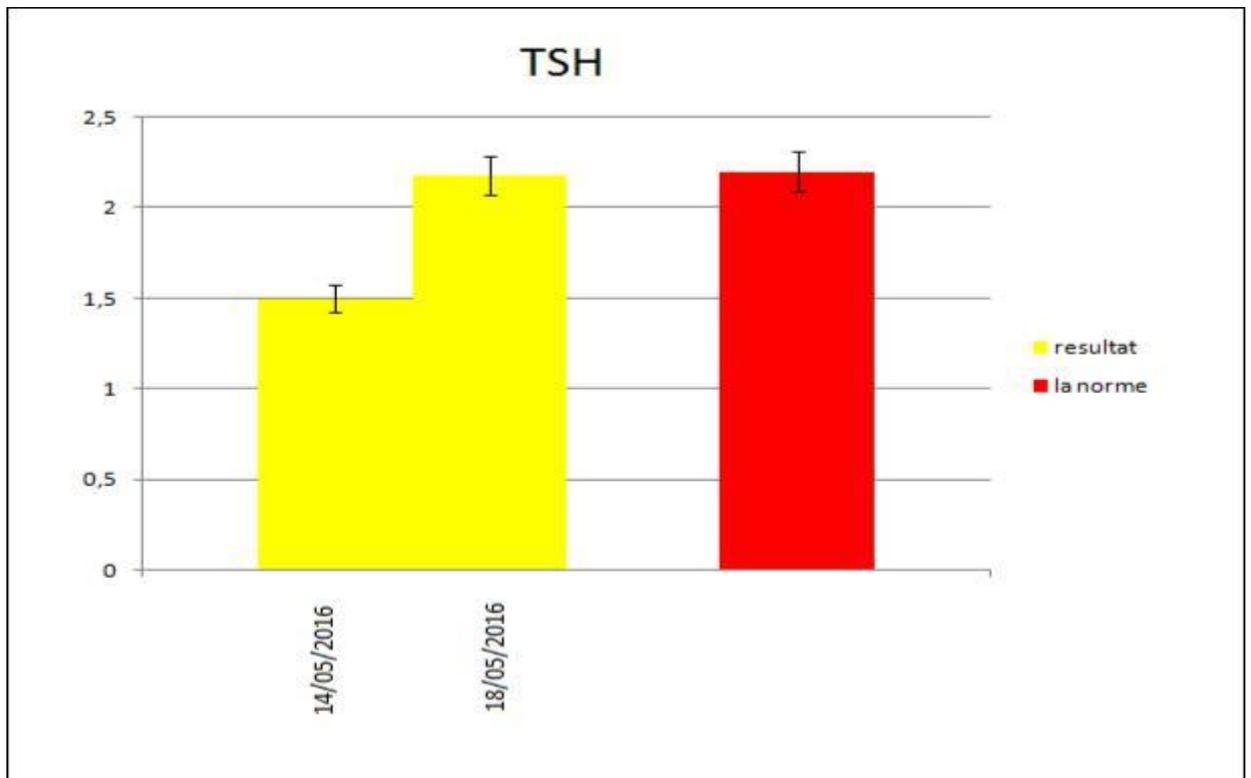


Figure 25 : Variations du taux de TSH pour l'année 2016

L'histogramme démontre que le taux de TSH était normal avant la thyroïdectomie totale.

PARTIE PRATIQUE

Taux normal de FT3 : dans intervalle (3,2-6,8p mol /L)

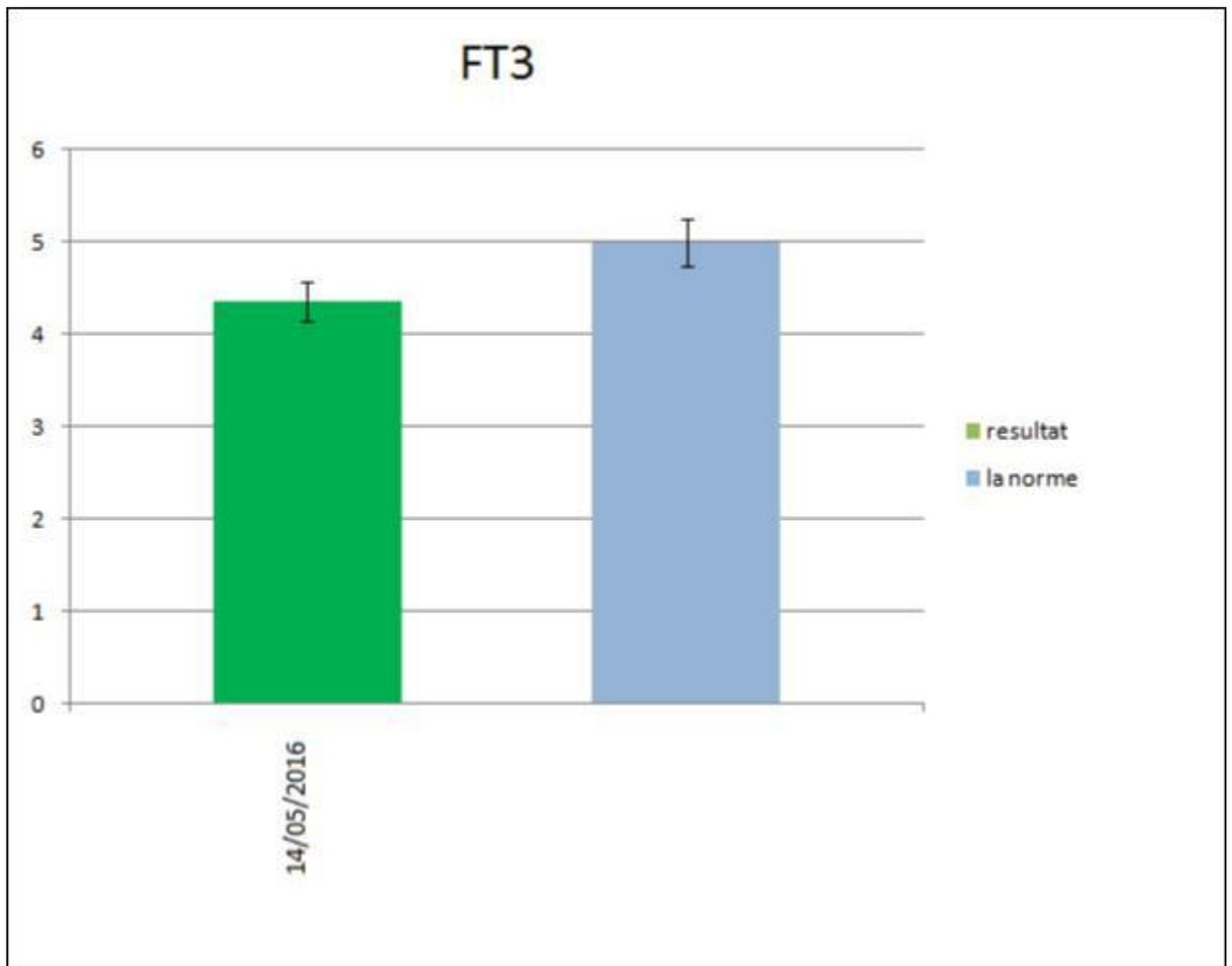


Figure 26 : Variations du taux de FT3 pour l'année 2016

L'histogramme démontre que le taux de FT3 est normal avant la thyroïdectomie totale.

PARTIE PRATIQUE

Taux normal de FT4 : (10,5-22 p mol /L).

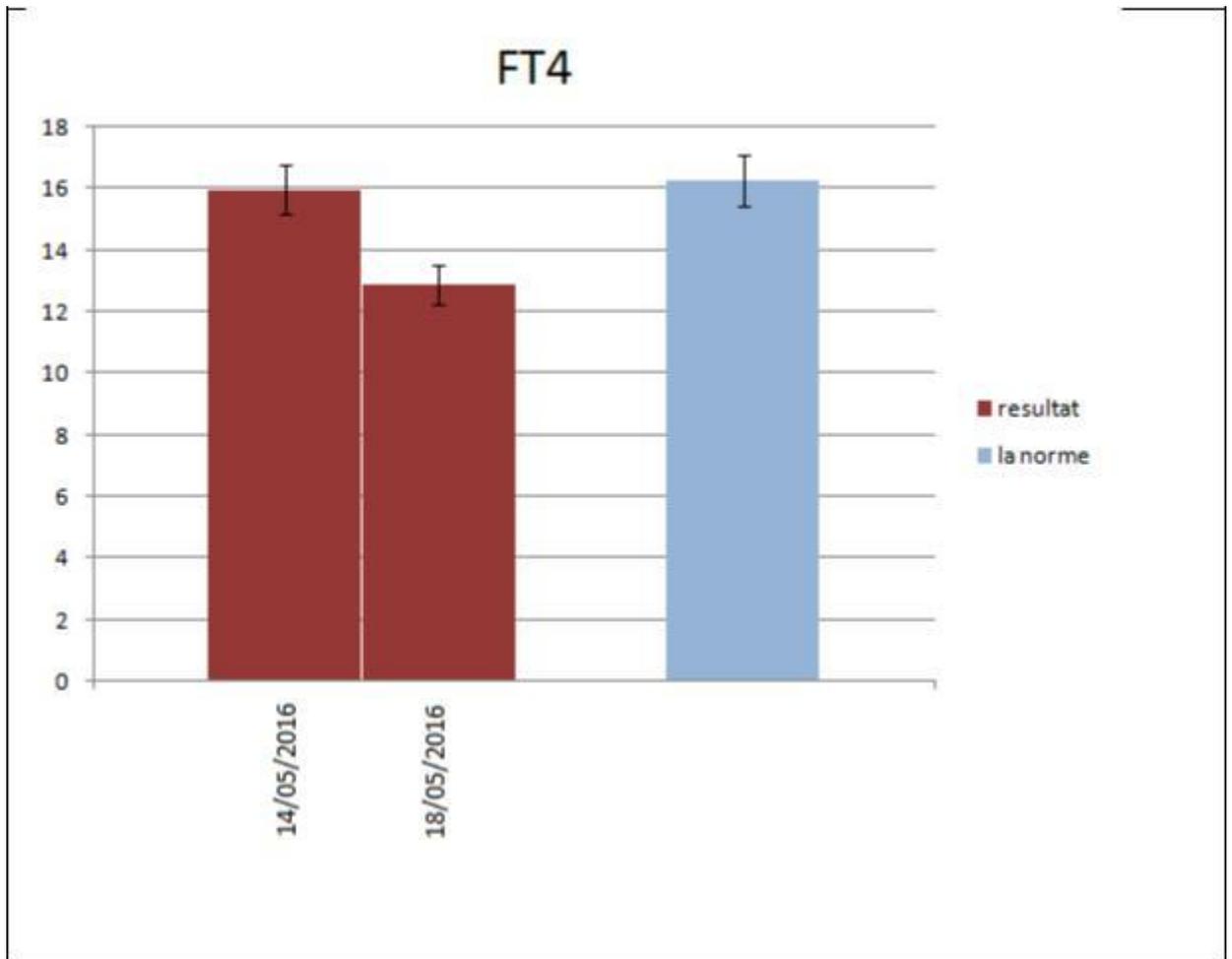


Figure 27 : Variations du taux de FT4 pour l'année 2016

L'histogramme démontre que le taux de T4 est normal avant la thyroïdectomie totale

VI. Discussion :

Le cancer médullaire de la thyroïde dans sa forme génétiquement déterminée représente grâce à sa corrélation génotype-phénotype un rare modèle de chirurgie prophylactique du cancer. Certains points concernant cette prise en charge thérapeutique doivent être soulignés.

Les mutations à très hauts risques, NEM2B, représentent l'indication idéale d'une chirurgie prophylactique très précoce compte tenu de la constante agressivité du cancer. Elle est en pratique rarement possible. En effet, la moitié des mutations

NEM2B sont des mutations de novo, sans antécédent familial. Le caractère asymptomatique de la pathologie thyroïdienne dans les premiers mois, voire les premières années de la vie, ne permet pas le diagnostic de la maladie. Celui-ci ne repose, en pratique que sur la constatation d'un habitus spécifique ou de troubles liés au phénotype (pseudo Hirschprung). Compte tenu du caractère exceptionnel de cette affection, il n'est pas conseillé de réaliser systématiquement à la naissance, un dosage de calcitonine qui permettrait d'alerter le clinicien. La chirurgie est donc

Réalisée à un stade tardif, de cancer déjà associé à une extension ganglionnaire.

Dans les quelques cas de mutations 883, moins agressives que les mutations 918 ce qui permet aux sujets atteints de se reproduire, le diagnostic peut être réalisé précocement du fait du contexte familial mais il existe souvent une réticence parentale à accepter l'idée d'une thyroïdectomie très précoce.

Pour les mutations à hauts risques, principalement la mutation 634 des NEM2A, on retrouve la même difficulté à obtenir un consensus entre l'équipe médicale et les parents pour une chirurgie avant l'âge de 5 ans. Bien souvent la chirurgie est effectuée plus tardivement et en 2006, seulement 15 % des porteurs de la mutation 634 avaient été opérés en France avant l'âge de 15 ans. Si une chirurgie tardive compte tenu des recommandations reste compatible avec la guérison des patients, les résultats se dégradent en fonction de l'âge de la chirurgie [30]. Skinner en 2007, rapportait que tous les enfants de sa série opérés avant l'âge de 7 sept ans, étaient guéris, alors que six des vingt-deux opérés après l'âge de 8 ans conservaient un taux anormal de calcitonine post opératoire.

Si 100 % des patients porteurs de mutation de niveau 1 étaient guéris après la chirurgie, on ne retrouvait que 86 % de guérison en cas de mutation de niveau 2.

PARTIE PRATIQUE

Pour les mutations à faible risque, correspondant aux mutations de niveau 1, outre le taux de calcitonine, l'histoire familiale doit être prise en compte pour proposer la chirurgie. Certains sujets âgés porteurs d'une mutation 790 ne présentent pas de pathologie thyroïdienne. Il n'est pas possible de recommander une limite d'âge de 10 ans ou 20 ans voire plus dans la mesure où certaines familles clairement identifiées, n'ont présenté des cancers médullaires qu'à un âge avancé. Pour ces familles, la simple surveillance annuelle de calcitonine paraît satisfaisante mais la chirurgie sera proposée dès la constatation d'une élévation, même minime, du taux de calcitonine basale.

Les mutations à hauts risques de niveau 2 constituent du fait de leur nombre et de leur agressivité potentielle le problème majeur. La réalisation d'une chirurgie prophylactique précoce, bien avant l'âge de 5 ans, vers l'âge de 2 ans paraît souhaitable. Elle autorise la réalisation d'une simple thyroïdectomie à la morbidité très faible. La chirurgie est effectuée à un âge où les séquelles psychologiques traumatisantes d'une intervention sont rapidement oubliées et où la suppression du risque de cancer médullaire favorise le développement d'un climat familial serein. Sous réserve d'une bonne prise en charge pédiatrique et endocrinologique, le traitement substitutif ne pose aucun problème d'adaptation. La thyroïdectomie, bien compensée biologiquement, n'entraîne aucun trouble de croissance physique ou intellectuelle. Un problème pratique se pose et correspond aux modalités de la prise en charge de ces jeunes enfants. L'intervention doit être effectuée par une équipe entraînée à la chirurgie thyroïdienne. Il peut s'agir de chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres. Cependant, il est fondamental que ces enfants soient opérés dans un environnement pédiatrique. Une coopération entre une équipe chirurgicale adulte experte en pathologie thyroïdienne et un service de chirurgie pédiatrique devrait être organisée dans chaque ville susceptible de prendre en charge ces patients. La thyroïdectomie prophylactique du cancer médullaire met les patients à l'abri de l'évolution du cancer, et autorise une surveillance allégée des sujets qui pour les FMTC ne risquent pas de développer d'autres pathologies.

À l'inverse, chez les patients présentant un phénotype NEM2A, la surveillance doit être prolongée, indéfinie, annuelle afin de dépister la survenue d'un phéochromocytome.

PARTIE PRATIQUE

L'imagerie n'a pas sa place pour un tel dépistage et un dosage annuel de dérivés méthoxylés urinaires ou plasmatiques est suffisant. Ce n'est qu'en cas d'anomalie biologique que des examens d'imagerie seront demandés pour localiser le phéochromocytome, potentiellement multifocal de façon synchrone ou métachrone. Le risque de développer une hyperparathyroïdie primaire symptomatique est faible. Un dosage annuel du taux de calcium, complété en cas d'hypercalcémie par un dosage de parathormone complètera le bilan effectué à la recherche du phéochromocytome.

Donc :

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

L'apport de la biologie et du dosage de calcitonine permet d'affiner les indications opératoires, en particulier dans les formes à faibles risques, ne nécessitant pas de chirurgie précoce. Il existe encore des réticences familiales, voire médicales à la réalisation d'une thyroïdectomie totale chez des jeunes ou très jeunes enfants mais la qualité des résultats obtenus par une prise en charge optimale devrait rapidement venir à bout de ces réticences.

CONCLUSION

Conclusion

Le carcinome médullaire de la thyroïde est un cancer rare

La forme familiale est rare s'intégrant dans le cadre d'une NEM de type 2.

Le CMT possède une spécificité biologique par la sécrétion de calcitonine qui est le marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi.

Le diagnostic des formes familiales repose sur l'analyse systématique du gène RET devant tout CMT.

La chirurgie prophylactique du CMT représente un exemple quasiment unique de la possibilité de prévenir le cancer dans une pathologie génétiquement déterminée.

Nouvelles perspectives thérapeutiques :

Les inhibiteurs Tyrosine kinase représentent incontestablement l'option la plus prometteuse pour les carcinomes médullaires de la thyroïde, et les essais thérapeutiques sont en cours.

L'anilinoquinazoline(ZD6474) possède une activité inhibitrice propre sur la phosphorylation de RET et inhibe la croissance tumorale chez la souris greffée avec des lignées cellulaires transformées.

Les pyrazolopyrimidine PP1 et PP2 inhibent la phosphorylation de RET et son potentiel transformant in vitro sur des lignées de fibroblastes et de cancers thyroïdiens .

Les indolocarbazoles (CEP 701 et CEP 751,CEP 2563) le 2 indolinone (RPI 1) inhibent in vitro la phosphorylation de RET et entraînent une réduction de la masse tumorale chez les souris porteuses de xéno greffes tumorales ;ces composés ont eu plus d'avantage d'être moins toxiques et administrables par voie orale.

Les références :

- [1] : Aurego, A. A la découverte de la thyroïde. 2005; Available from: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medecine/histoiredelathyroïde/histthyrotxt.pdf.
- [2] : Lamberg, B.A., [The thyroid gland in Anothomia Mundini (1316)]. *Dan Medicinhist Arbog*, 2001: p. 142-7.
- [3] : Lydiatt, D.D. and G.S. Bucher, Historical vignettes of the thyroid gland. *Clin Anat*, 2011. 24(1): p. 1-9.
- [4] : Portal, M., *Tableau chronologique des ouvrages d'anatomie et de chirurgie par ordre des matières*. 1ère édition ed. Vol. Tme VI, partie 1. 1773, Paris. 720.
- [5] : Arey, L.B., *Developmental anatomy : a textbook and laboratory manual of embryology*, ed. 7-révisée.1974, Michigan. 695.
- [6] : Leclère, J.O.J ; Rousset, B.; Schlienger, J.L.; Wémeau, J.L., *La thyroïde des concepts à la pratique*.2ième édition ed. 2001, Nancy. 621.
- [7] : O'Rahilly, R., The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)*, 1978. 153(2): p. 123-36.
- [8] : Gray, S.W.S., J.E., *Embryology for surgeons : the embryological basis for the treatment of congenital defects*.1972, Michigan. 918.
- [9] : Denef, J.F. *Les glandes endocrines/Thyroïde/Embryogénèse*. Available from: <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/endocr.htm>.
- [10] : Chambard, M., J. Gabrion, and J. Mauchamp, Influence of collagen gel on the orientation of epithelial cell polarity: follicle formation from isolated thyroid cells and from preformed monolayers. *J Cell Biol*, 1981. 91(1): p. 157-66.
- [11] : Evans, P.H.R.M., P.Q.;Gullane,P.J., *Principles and Practices of Head and Neck Oncology*. illustrée ed. 2003. 1135.
- [12] : Netter, F.H., *Atlas d'anatomie humaine*.5 ed. 2011. 570.
- [13] : Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), N.R.U.S., subcomittee on Oncology, Universities Associated for Research and Education in Pathology, *Atlas of Tumor Pathology*. 1997. 278.
- [14] : Williams, E.D., C.E. Toyn, and H.R. Harach, The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. *J Pathol*, 1989. 159(2): p. 135-41.

- [15] : Chabot, E. What is the thyroid?/ illustration : vascularisation thyroïde. Available from: http://endocrinediseases.org/thyroid/thyroid_background.shtml.
- [16] : Blondeau, P., [Surgical relationships between the recurrent nerve and the inferior thyroid artery (from 250 surgical dissections)]. *J Chir (Paris)*, 1971. 102(5): p. 397-414.
- [17] : Flament, J.B., J.F. Delattre, and J.P. Palot, [Anatomic pitfalls of recurrent laryngeal nerve dissection].*J Chir (Paris)*, 1983. 120(5): p. 329-33.
- [18] : Wang, C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg*, 1976. 183(3): p. 271-5.
- [19] : Chevrel, J.P., et al., [Venous and lymphatic drainage of the thyroid gland].*J Chir (Paris)*, 1965. 90(5): p. 445-63.
- [20] : Flament, J.B.A., C.;Launay, P.; Ouedraogo, T.; Delattre, J.F., Les curages cervicaux dans les cancers thyroïdiens : aspects anatomiques et techniques. *Lyon chirurgical*, 1995. 91(2).
- [21] : De misso, C., Immunohistochimie des carcinomes thyroïdiens. *Annals de Pathologie*, 1989. 9(4): p. 233-4916.
- [22] : DeLellis, R.A., et al., C-cell granule heterogeneity in man. An ultrastructural immunocytochemical study. *Lab Invest*, 1978. 38(3): p. 263-9.
- [23] : Sternberg, S.S., *Histology for pathologists*. 1997: Lippincott-Raven Publ. 1200.
- [24] : Curie, F.d.m.P.e.M. *Histologie : organes, systèmes et appareils/ Les glandes endocrines Périphériques*. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/glandocrines>.
- [25] : Miettinen, M., et al., Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors. *Lab Invest*, 1984. 50(3): p. 262-70.
- [26] : Bur, M., W. Shiraki, and S. Masood, Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. *Mod Pathol*, 1993. 6(4): p. 469-72.
- [27] : Johannessen, J.V., *Electron microscopy in human medicine*. 1985: McGraw-Hill. 348.
- [28] : O'Toole, K., C. Fenoglio-Preiser, and N. Pushparaj, Endocrine changes associated with the human aging process: III. Effect of age on the number of calcitonin immunoreactive cells in the thyroid gland. *Hum Pathol*, 1985. 16(10): p. 991-1000.
- [29] : Stevens, A., *Human Histology 2e Middle East Edit*. 1998: Mosby.
- [30] : Cameselle-Teijeiro, J., et al., Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profile. *Hum Pathol*, 1994. 25(7): p. 684-93.
- [31] : Rios Moreno, M.J., et al., Immunohistochemical profile of solid cell nest of thyroid gland. *Endocr Pathol*, 2011. 22(1): p. 35-9.
- [32] : institutions, T.d.o.c.J.H.m. Hurthle cell neoplasm (thyroid). Available from: http://pathology.jhu.edu/cytopath_tut/considerations/showImage.cfm.

- [33] :Raven, P.H, Johnson, G.B, Mason, K.A, Losos, J.B, and Singer, S.S (2011). *Biologie* (De Boeck Supérieur).
- [34] : Hazard JB, Hawk WA, Cril GJ. — Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1959, 19, 152-161.
- [35] : Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. — Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(2), 338-341.
- [36] : http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloadocument/?0-387-29014-1_thyroid.pdf?SGWID=0-0-45-314789-0.
- [37] : Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 : 156–61.
- [38] : 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.
- [39] : Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57:15–21.
- [40] : Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353:1105–13.
- [41] : Machens A, Hinze R, Thomusch O, et al. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26:22–8.
- [42] : O’Riordain DS, O’Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116:1017–23.
- [43] : Sanso GE, Domene IM, Garcia R, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002; 94:323–30.
- [44] : Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node resection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2070–5.
- [45] : Ashworth M. Pathology of preclinical MTC. *Endocrine pathology* 2004; 15:227-232. / Hyperplasie des cellules C. Guyetant et al, *Annales d’endoc.* 2006; 67:190-197.
- [46] : Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163–8.

- [47] : Hahms JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73–80.
- [48] : Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:338–41.
- [49] : 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.
- [50] : Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonon measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.
- [51] : Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.
- [52] : Calmettes C. Le cancer médullaire de la thyroïde : acquis et interrogations. *Médecine/Sciences* 1991 ; 7 : 22-29.
- [53] Kallio DM, Garant PR, Minkin C. — Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. *J Ultrastruct Res*, 1972, 39, 205-216.[54] Holtrop ME, Raisz LG, Simmons HA. — The effect of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. *J Cell Biol*, 1974, 60, 346-355.
- [55] Chambers TJ, Dunn CJ. — Pharmacological control of osteoclastic motility. *Calcif Tissue Int*, 1983, 35, 566-579.
- [56] Baron R, Vignery A. — Behavior of osteoclasts during a rapid change in their number induced by high doses of parathyroid hormone or calcitonon in intact rats. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1981, 2, 339-346.
- [57] : Abraham L, Kierszenbaum, *Histologie et Biologie Cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique, chapitre 19 : Glandes Endocrines, Traduction de la 1^{ère} édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy, 2002, p. 508.*
- [58] D'Herbomez M, Leclerc L, Vantyghem MG, et al. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonon assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001;311:149–55.
- [59] Motte P, Vauzelle P, Gardet P, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988; 174:35–54.

- [60] Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:302–8.
- [61] Cohen R, Campos MJ, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–22.
- [62] Gibelin H, Esique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–8.
- [63] Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non-neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:515–9.
- [64] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–21.
- [65] Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadjik M, Morales AR. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol* 1988; 19:795–9.
- [66] Guyétant S, Wion-Barbot N, Rousselet MC, et al. C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. *Hum Pathol* 1994;25:514–21.
- [67] Lissak B, Baudin E, Cohen R, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency : normal responsivity of mature calcitonin. *Thyroid* 1998; 8:265–8.
- [68] Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, et al. Abnormal basal calcitonin level and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:75–81.
- [69] Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 114–20.
- [70] 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.
- [71] Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:722–8.

- [72] : Mirallie E., Iacobone M., Sebag F., Henry J.F.—Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum Calcitonine. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2004, 30, 790-795.
- [73] : Manie S., Santoro M., Fusco A., Billaud M. The RET receptor : function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet.* 2001, 17 : 580-589.
- [74] : Ederly P, Lyonnet S, Mulligan L, Pelet A, Dow E, Abel L, Holder S, Ighoul-Fékété C, Ponder BAJ, Munnich A. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994 ; 367: 378-80.
- [75] : Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, Barone V, Seri M, Ceccherini I, Pasini B, Bocciardi R, Lerone M, Kaariäinen H, Martucciello G. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994 ; 367 : 377-8.
- [76] : Mulligan M, Kwok JBJ, Healey CS, Eldson MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, Ponder MA, Telenius H, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993 ; 363 : 458-60.
- [77] : Donis-Keller H, Dou S, Chi O. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 851-6.
- [78] : Mulligan L, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JBJ, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert H, Neumann HPH, Thibodeau SN, Ponder BAJ. Specific mutations of the RET protooncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994 ; 6 : 70-4.
- [79] : Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Höppener JWM, Ploos van Amstel HK, Romeo G, Lips CJM, Buys CHCM. A mutation in the RET proto-oncogene associated with endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994 ; 367 : 375-6.
- [80] : Eng C, Smith OP, Mulligan LM, Agai MA, Healey CS, Ponder MA, Gardner E, Schermann GFW, Jackson CE, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. Point mutations within the tyrosine kinase domain of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 237-41.
- [81] : Raue F., Frank-Raue K.—Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones*, 2009, 8, 23-28.

- [82] : Gimm O., Marsh D.J., Andrew S.D., Frilling A., Dahia P.L., Mulligan L.M. et al. — Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 3902-3904.
- [83] : Eng C., Clayton D., Shuffracker I., Lenoir G., Cote G., Gagel R.F. et al. — The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. — International REET mutation consortium analysis. *JAMA*, 1996, 276, 1575-1579.
- [84] : Wells S.A. Jr, Skinner M.A.—Prophylactic thyroidectomy based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1998, 106, 29-34.
- [85] : Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J., Frank-Raue K., Van Vroonhoven J.J., Roehrer H.D. et al. — Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1517-1525.
- [86] : Conte-Devolx B. La génétique moléculaire au service de l'endocrinologue. Aspects éthiques et réglementaires. *Informations aux mineurs. Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66:289–91.
- [87] : Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C. et al. — Guideline for diagnosis and therapy of MEN2 type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 5658-5671.
- [88] : Kloos R.T., Eng Ch., Devans D.B., Francis G.L., Gagel R.F., Gharib H. et al. — Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, 19, 565-612.
- [89] : Grubbs E.G., Waguespack S.G., Rich Th. A., Xing Y., Ying A.K., Evans D.B. et al.— Do the recent American Thyroid Association (ATA) guidelines accurately guide the timing of prophylactic thyroidectomy in MEN2A? *Surgery*, 2010, 148, 1302-1310.
- [90] : Basuyau J.P., Malleet E., Leroy M., Brunelle P. — Reference intervals for serum calcitonin in men women and children. *Clin. Chem.*, 2004, 50, 1828-1830.
- [91] : Heizmann O., Haecker F.M., Zumsteg U., Muller B., Oberholzer M., Oertli D. — Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2006, 32, 98-102.
- [92] : Rohmer V., Vidal-Trecan G., Bourdelot A., Niccoli P., Murat A., Wemeau J.L. et al.— Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a

RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Étude des Tumeurs Endocrines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, 509-18.

[93] : Elisei R., Romei C., Renzini G., Bottici V., Cosci B., Molinaro E. — The Timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011.

[94] : Ukkat J., Lorentz K., Hinze R., Thomusch O., Dralle H.—Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic non index RET germline carriers. *World J. Surg.*, 2001, 25, 713-717.

[95] : Niccoli-Sire P., Murat A., Baudin E., Henry J.F., Proye C., Bigorne J.C. et al.—Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumors Study Group (GZTC). *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 141, 468-474.

[96] : Machens A., Holzhausen H.J., Thanh P.N., Dralle H.—Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery*, 2003, 134, 425-431.

[97] : Skinner M.A., Moley J.A., Dikkey W.G., Owzar K., Debenedetti M.K., Wells S.A. Jr.— Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 1105-1113.

[98] Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V., Franc S., Chabrier G., Baldet L. et al. Familial medullary thyroid carcinoma with non cysteine ret mutation: phenotype genotype relationship in a large serie of patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 3746-3753.

[99] : Niccolli-Sire P., Carnaille B., Chabre O., Kraimps J.L., Peix J.L. — Chapitre 6. Cancer médullaire familial. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2. In *Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique*. Boulogne-Billancourt : INCA, décembre 2009, 153-174.

[100] : Gimm O., Ukkat j., Niederle B.E., Weber T., Thanh P.N., Bruckhoff M. et al.— Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A — related RET mutations not affecting codon 634. *World J. Surg.*, 2004, 28, 1312-1316.

[101] : Jimenez C., Habra M.A., Huang S.C., El-Naggar A., Shapiro S.E., Evans D.B. et al. — Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET proto-oncogene 891 germline mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4142-4145.

- [102] : Frohnauer M.K., Decker R.A. — Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery*, 2000, 128, 1052-1057.
- [103] : Bihan H., Baudin E., Meas T., Leboulleux S., Al Gghuzlan A., Hannoteaux V. et al. — Role of prophylactic thyroidectomy in RET 7900 familial medullary thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2011, doi 10.1002/hed 21763.
- [104] Proye C., Carnaille B., Vanhove L. — Morbidity from total thyroidectomy in subjects less than 15 years of age. A multicenter study of 107 cases. *Ann. Endocrinol.*, 1998, 59, 93-98.
- [105] : Raval M.V., Sturgeon C., Bentrem D.J., Elaraj D.M., Stewart A.K., Winchester D.J. et al. — Influence of lymph node metastases on survival in pediatric medullary thyroid cancer. *J. Pediatr. Surg.*, 2010, 45, 1947-1954.
- [106] : Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal F. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6077–84.
- [107] : Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, *et al.* ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284–90.
- [108] : Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, *et al.* The kinase inhibitor PP1 blocks tumorigenesis induced by RET oncogenes. *Cancer Res* 2002; 62: 1077–82.
- [109] : Carniti C, Perego C, Mondelini P, *et al.* PP1 inhibitor induces degradation of RET MEN2A and RET MEN2B oncoproteins through proteosomal targeting. *Cancer Res* 2003; 63:2234–43.
- [110] : Chatal JF, Champion L, Kraeber-Bodere F, *et al.* Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705– 11.
- [111] : Cucurru G, Lanzi C, Cassinelli G, *et al.* Cellular effects and antitumor activity of RET inhibitor RPI-1 on MEN2A associated medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1006–14.
- [112] : D’Herbomez M, Leclerc L, Vantyghem MG, *et al.* Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001; 311:149–55.
- [113] : 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.

- [114]: 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.
- [115]: 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.
- [116]: Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multi-variate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:686–90.
- [117]: Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, *et al.* Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:1139–48.
- [118]: Machens A, Gimm O, Ukkat J, *et al.* Improved prediction of calcitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88:1909–15.
- [119]: 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.
- [120]: Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2029–34.
- [121]: 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.
- [122]: Mirailié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:790–5.
- [123]: 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.
- [124]: 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.
- [125]: Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880–7.
- [126]: Nocera M, Baudin E, Pellegritti G, *et al.* Treatment of advanced medullary thyroid

- cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715– 8.
- [127] : Orlandi F, Caraci P, Berruti A, *et al.* Chemotherapy with dacarbazine and 5-Fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994;5: 763–5.
- [128] : 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.
- [129] : Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.
- [130] : Rieu M, Lame MC, Richard A, *et al.* Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:453–60.
- [131] : Scollo C, Baudin E, Travagli JP, *et al.* Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–5.
- [132] : 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.
- [133] : Strock CJ, Park JL, Rosen M, *et al.* CEP-701 and CEP-751 inhibits constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003; 63:559–63.
- [134] : Tamagnini P, Bernante P, Piotto A, *et al.* Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann Chir* 2001;126: 762–7.
- [135] : Tamagnini P, Iacobone M, Sebag F, *et al.* Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:449–53.
- [136] : Vidal M, Wells S, Ryan A, Cagan R. ZD6474, suppresses oncogenic RET isoforms in a drosophila model for type 2 MEN syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:3538–41.
- [137] : 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.
- [138] : 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.

[139] : Machens A, Gimm O, Hinze R, *et al.* Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and bio-chemicals properties. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1104–9.

[140] : Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, *et al.* Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. Eur J Endocrinol 1999; 141:468–74.

[141] : Conte-Devolx B. La génétique moléculaire au service de l'endocrinologue. Aspects éthiques et règlementaires. Informations aux mineurs. Ann Endocrinol (Paris) 2005;66:289–91.

Annexe :

Annexe 1: séquence nucléotidique et protéique de gène RET :

Séquence nucléotidique

ATGGCGAAGGCGACGTCCGGTGCCGCGGGGCTGCGTCTGCTGTTGCTGCTGCTGC
TGCCGCTGCTAGGCAAAGTGGCATTGGGCCTCTACTTCTCGAGGGATGCTTACTG
GGAGAAGCTGTATGTGGACCAGGCGGCCGGCACGCCCTTGCTGTACGTCCATGCC
CTGCGGGACGCCCTGAGGAGGTGCCAGCTTCCGCCTGGGCCAGCATCTCTAC
GGCACGTACCGCACACGGCTGCATGAGAACAACCTGGATCTGCATCCAGGAGGAC
ACCGGCCTCCTCTACCTTAACCGGAGCCTG GACAT AGCTCCTGGGAGAAG CTC
AGTGTCGCGGGCTTTCCCTGCTCACCGTCTACCTCAAGGTCTTCTGTACCCAC
ATCCCTTCGTGAGGGCGAGTGCCAGTGGCCAGGCTGTGCCCGCGTATACTTCTCC
TTCTTCAACACCTCCTTTCCAGCCTGCAGCTCCCTCAAGCCCCGGGAGCTCTGCTT
CCCAGAGACAAGGCCCTCCTTCCGCATTCGGGAGAACCGACCCCCAGGCACCTTC
CACCAGTTCGCGCTGCTGCCTGTGCAGTCTTGTGCCCAACATCAGCGTGGCCTA
CAGGCTCCTGGAGGGTGAGGGTCTGCCCTTCCGCTGCGCCCCGGACAGCCTGGAG
GTGAGCACGCGCTGGGCCCTGGACCGCGAGCAGCGGGAGAAGTACGAGCTGGTG
GCCGTGTGCACCGTGCACGCCGGCGCGCGAGGTGGTGATGGTGCCCTTCCCGG
TGACCGTGTACGACGAGGACGACTCGGCGCCCACCTTCCCCGCGGGCGTCGACAC
CGCCAGCGCCGTGGTGGAGTTCAAGCGGAAGGAGGACACCGTGGTGGCCACGCT
GCGTGTCTTCGATGCAGACGTGGTACCTGCATCAGGGGAGCTGGTGAGGCGGTAC
ACAAGCACGCTGCTCCCCGGGGACACCTGGGCCAGCAGACCTTCCGGGTGGAA
CACTGGCCCAACGAGACCTCGGTTCGAGGCCAACGGCAGCTTCGTGCGGGCGACC
GTACATGACTATAGGCTGGTTCTCAACCGGAACCTCTCCATCTCGGAGAACCGCA
CCATGCAGCTGGCGGTGCTGGTCAATGACTCAGACTTCCAGGGCCCAGGAGCGG
GCGTCTCTTGCTCCACTTCAACGTGTGCGGTGGTGCTGCCGGTCAGCCTGCACCTG
CCCAGTACCTACTCCCTCTCCGTGAGCAGGAGGGCTCGCCGATTTGCCAGATCG
GGAAAGTCTGTGTGGAAAACCTGCCAGGCGTTCAGTGGCATCAACGTCCAGTACA
AGCTGCATTCTCTGGTGCCAACTGCAGCACGCTAGGGGTGGTCACCTCAGCCGA
GGACACCTCGGGGACTGTTTGTGAATGACACCAAGGCCCTGCGGCGGGCCCAAGTGTGCC
GAACTTCACTACATGGTGGTGGCCACCGACCAGCAGACCTCTAGGCAGGCCAGGCCCA
GCTGCTTGTAACAGTGGAGGGGTCAT[ATGTGGCCGAGGAGGCGGGCTGCCCCCTGTCCT

GTGCAGTCAGCAAGAGACGGCTGGAGTGTGAGGAGT**GTGGCGGC**CTGGGCTCCCCAAC
AGGCAGGTGTGAGTGGAGGCAAGGAGATGGCAAAGG][GATCACCAGGAACTTCTCCACC
TGCTCTCCCAGCACCAAGACCTGCCCCGACGGCCACTGCGATGTTGTGGAGACCCAAGAC
ATCAACATTTGCCCTCAGGACTGCCTCC][GGGGCAGCATTGTTGGGGGACACGAGCCTGG
GGAGCCCC**GGGG**GATTA**AAAG**CTGGCTATGGCACCT**GCAACTGCTT**CCCTGAGGAGGAG
AAG**TGCTTCTGCG**AGCCCC**GAAG**ACATCCAGG][ATCCACTGT**GCGACGAGCTGTGCCGC**
ACGTGATCGCAGCCGCTGTCCTCTTCTCCTTCAT**CGTCTCGGTGCTGCTGTCTGCCTTCT**
GCATCCACTGCTACCACAAGTTTGCC**ACAAGCC**ACCCATCTCCTCAGCTGAGATGACCT
TCCGGAGGCCCGCCAGGCCTTCCCGGT**CAGCTACTCCTCTTCCGGT**GCCCCGCCGGCCCT
CGCTGGACTCCATGGAGAACCAGGTCTCCGTGGATGCCTTCAAGATCCTG][GAGGATCCA
AAGTGGGAATTCCCTCGGAAGAACTTGGTTCTTGGAAAACTCTAGGAGAAGGCGAATTT
GGAAAAGT**GTCA**AGGCAACGGCCTTCCATCTGAAAGGCAGAGCAGGGTACACCACGGT
GGCCGTGAAGATGCTGAAAG][AGAACGCCT**CCCCGAGTGAGCTT**CGAGACCTGCTGTCA
GAGTT**CAACGT**CCT**GAAGCAGGTCA**ACCACCCACATGTCATCAAAT**TGTAT**GGGGCCTG
CAGCCAGGATG][GCCCGCTCCTCCTCAT**CGTGGAGTACGCC**AAATACGGCTCCCTGCGG
GGCTTCTCCCG**GAGAGCCG**CAAAGTGGGGCCTGGCTACCTGGGCAGTGGAGGCAGCCG
CAACTCC**AGCTCCCTGG**ACCACCC**GGATGAGCGGGC**CTCACCATGGGGCGACCTCATCT
CATTTGCCTGGCAGATCTCACAGGGGATGCAGTATCTGGCCGAGATGAAG][CTCGTTCAT
CGGGACTTGGCAGCCAGAAACATCCT**GGTAGCTGAGGGGGCGGA**AGATGAAGAT**TCGG**
ATTT**CGGCTTGTCCC**GAGATGTTTATGAAGAGGAT**TCCTACGTGAAGAGGAGCCAG**][GG
TC**GGATTCCAGTTAAATGGATGGCA**ATTGAATCCCTTTTTGATCATATCTACACCACGCA
AAGTGATGT] ATGGTCTTTTGGTGTCTGCTGTGGGAGATCGTGACCCATGGGGGAAACC
CCTATCCTGGGATTCTCCTGAGCGGCTCTTCAACCTTCTGAAGACCGGCCACCGGAT
GGAGAGGCCAGACA**ACTGCAGCGAGGAGATGTACCGCCTGATGCTGCAATGCTG**
GAAGCAGGAGCCGGACAAAAGGCCGGTGT**TTGCCGACATCAGCAAAGACCTGGA**
GAAGATGATGGTTAAGAGGAGAGACTACTTGGACCTTGC**GGCGTCCACTCCATCT**
GACTCCCTGATTTATGACGACGGCCTCTCAGAGGAGGAGACACCGCTGGTGGACT
GTAATAATGCCCCCTCCCTCGAGCCCTCCCTTCCACATGGATTGAAAACAACT
CTATGGCATGTCAGACCC**GA**ACTGGCCTGGAGAGAGTCTGTACCACTCACGAGA
GCTGATGGCACTAACACTGGGTTTCCAAGATATCCAATGATAGTGTATATGCTA
ACTGGATGCTTTCACCCTCAGCG GCAAATTAATGGACACGTTTGATTAA

Séquence protéique :

Met ala lys ala thr ser gly ala ala gly leu arg leu leu leu leu leu leu leu pro leu leu gly lys val
ala leu gly leu tyr phe ser arg asp ala tyr trp glu lys leu tyr val asp gln ala ala gly thr pro leu
leu tyr val his ala leu arg asp ala pro glu glu val pro ser phe arg leu gly gln his leu tyr gly
thr tyr arg thr arg leu his glu asn asn trp ile cys ile gln glu asp thr gly leu leu tyr leu asn
arg ser leu asp his ser ser trp glu lys leu ser val arg asn arg gly phe pro leu leu thr val tyr leu
lys val phe leu ser pro thr ser leu arg glu gly glu cys gln trp pro Gly cys ala arg val tyr phe
ser phe phe asn thr ser phe pro ala cys ser ser leu Lys pro arg glu leu cys phe pro glu thr
arg pro ser phe arg ile arg glu asn arg Pro pro gly thr phe his gln phe arg leu leu pro val gln
phe leu cys pro asn ile Ser val ala tyr arg leu leu glu gly glu gly leu pro phe arg cys ala pro asp
ser Leu glu val ser thr arg trp ala leu asp arg glu gln arg glu lys tyr glu leu val Ala val cys thr
val his ala gly ala arg glu glu val val met val pro phe pro val thr val tyr asp glu asp asp ser ala
pro thr phe pro ala gly val asp thr ala ser ala val val glu phe lys arg lys glu asp thr val val ala
thr leu arg val phe asp ala asp val val pro ala ser gly glu leu val arg arg tyr thr ser thr leu leu
pro gly asp thr trp ala gln gln thr phe arg val glu his trp pro asn glu thr ser val gln ala asn gly
ser phe val arg ala thr val his asp tyr arg leu val leu asn arg asn leu ser ile ser glu asn arg thr
met gln leu ala val leu val asn asp ser asp phe gln gly pro gly ala gly val leu leu leu his phe
asn val ser val leu pro val ser leu his leu pro ser thr tyr ser leu ser val ser arg arg ala arg arg
phe ala gln ile gly lys val cys val glu asn cys gln ala phe ser gly ile asn val glu tyr lys leu his
ser ser gly ala asn cys ser thr leu gly val val thr ser ala glu asp thr ser gly ile leu phe val asn
asp thr lys ala leu arg arg pro lys cys ala glu leu his tyr met val val ala thr asp gln gln thr ser
arg gln ala gln ala gln leu leu val thr val glu gly ser tyr val ala glu glu ala gly cys pro leu ser
cys ala val ser lys arg arg leu glu cys glu glu cys gly gly leu gly ser pro thr gly arg cys glu trp
arg gln gly asp gly lys gly ile thr arg asn phe ser thr cys ser pr ser thr lys thr cys pro asp gly
his cys asp val val glu thr gln asp ile asn ile cys pro gln asp cys leu arg gly ser ile val gly gly
his glu pro gly glu pro arg gly ile lys ala gly tyr gly thr cys asn cys phe pro glu glu glu lys cys
phe cys glu pro glu asp ile gln asp pro leu cys asp glu leu cys arg thr val ile ala ala ala val leu
phe ser phe ile val ser val leu leu ser ala phe cys ile his cys tyr his lys phe ala his lys pro pro
ile ser ser ala glu met thr phe arg arg pro ala gln ala phe pro val ser tyr ser ser ser gly ala arg
arg pro ser leu asp ser met glu asn gln val ser val asp ala phe lys ile leu glu asp pro lys trp glu
phe pro arg lys asn leu val leu gly lys thr leu gly glu gly glu phe gly lys val val lys ala thr ala
phe his leu lys gly arg ala gly tyr thr thr val ala val lys met leu lys glu asn ala ser pro ser glu
leu arg asp leu leu ser glu phe asn val leu lys gln val asn his pro his val ile lys leu tyr gly ala
cys ser gln asp gly pro leu leu leu ile val glu tyr ala lys tyr gly ser leu arg gly phe leu arg glu
ser arg lys val gly pro gly tyr leu gly ser gly gly ser arg asn ser ser ser leu asp his pro asp

glu arg ala leu thr met gly asp leu ile ser phe ala trp gln ile ser gln gly met gln tyr leu ala glu
met lys leu val his arg asp leu ala ala arg asn ile leu val ala glu gly arg lys met lys ile ser asp
phe gly leu ser arg asp val tyr glu glu asp ser tyr val lys arg ser gln gly arg ile pro val lys trp
met ala ile glu ser leu phe asp his ile tyr thr thr gln ser asp val trp ser phe gly val leu leu trp
glu ile val thr leu gly gly asn pro tyr pro gly ile pro pro glu arg leu Phe asn Leu lys thr
gly his arg met glu arg pro asp asn cys ser glu glu met tyr arg leu met leu gln cys trp
lys gln glu pro asp lys arg pro val phe ala asp ile ser asp leu glu lys met met val lys
arg asp tyr leu asp leu ala ala Ser thr pro ser asp ser leu ile tyr asp asp gly leu ser
glu glu glu thr pro leu Val asp cys asn asn ala pro leu pro arg ala leu pro ser thr trp
ile glu asn lys Leu tyr gly met ser asp pro asn trp pro gly glu ser pro val pro leu thr
arg ala Asp gly thr asn thr gly phe pro arg tyr pro asn asp ser val tyr ala asn trp met
Leu ser pro ser ala ala lys leu met asp thr phe asp ser OCH

Annexe 2: Composants d'IMMULITE :

1. Matériel fourni :

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

-cartouche de billes calcitonine (L2CL12) : 200 billes revêtues d'anticorps monoclonal murin anti-calcitonine. Stable à 2-8 C jusqu'à la date de péremption.

-cartouche réactif calcitonine (L2CLA2) : 11,5ml d'anticorps polyclonal de chèvre anti-calcitonine.conjugué à de la phosphatase alcaline. Dans un tampon protéique. Stades à 2-8C jusqu'à la date de péremption.

-L2KCL2 (1cartouche) : avant l'emploi retirer la partie supérieure de l'étiquette au niveau de la perforation en ayant soin de ne pas endommager le code-barres. Retirer le film protecteur *situé sur la partie supérieure de la cartouche-réactif ; insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le dessus de la cartouche- réactif.

-Ajusteurs calcitonine (LCLL ; LCLH) : deux flacons (bas et haut) de calcitonine lyophilisée dans une matrice protéine /tampon. Reconstituer chaque flacon avec **3,0ml** d'eau distillée ou désionisée .Aliquoter et congeler. Stable à-20C pendant 3mois après la reconstitution.

- **L2KCL2 (1jeu)** : avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquote (fournies avec le coffret) sur des tubes de sorte que le code-barres soient lisibles par lecteur.

2. Composants du coffret fournis séparément :

-**Multi-diluant 2(L2M2Z,L2M2Z4)** :Pour la dilution à bord des échantillons de patients. Un flacon contenant une matrice concentrée de tampon /protéine non-humain (prêt à l'emploi), avec conservateur.

Stockage :30 jours (après ouverture) à 2-8C ou 6 mois(aliquoté) à -20C

L2M2Z :25ml ; **L2M2Z4** :55ml

Les étiquettes code-barres sont fournies avec le diluant. Avant utilisation place l'étiquette appropriée sur un tube de 16×100 mm de façon que le code-barres puisse être lu par le lecteur de l'appareil.

L2M2Z :3 étiquette

L2M2Z4 : 5 étiquette

L2SUBM : substrat chimiluminescent.

L2PWSM : solution de lavage.

L2KPM : coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement.

LRXT : Godets réactionnels (jetables).

L2ZT : 250 tubes A essai de diluant échantillon (6×100mm). **L2ZC** : 250 bouchons pour tubes de diluants .

LCLCM : Contrôle à deux niveaux ; à base de protéine/ tampon

Egalement requis : Eau distillée ou désionisée ; tubes ; contrôles.

-IMMULITE lie avec logiciel pour contrôlé le travail de machine.

Annexe 3 : la composition du tampon d'extraction TE 20 :5

TE 20 :5 : (tris 20mM, EDTA 5mM, PH 7 ,5) Auto clavé

- Tris : 2,422 g/l

- EDTA : 1,86 g/l

- Ajuster le pH avec HCL 1 N

Annexe 4 : Tampon de lyse

- EDTA 2 Mm
- Tris 10 Mm
- pH 8,2

Annexe 5: préparation de milieu réactionnel de PCR pour RET

- MIX Pour un nombre x D'ADN
- H2O - 35,2 μ l
- Tampon 10 X sans mg c12 -5 μ l
- Dntp 2niM – 5 μ l
- MgC12 25 Mm (1,5 Mm) 3 μ l
- Oligo F (100 pmol/ μ l) 0,2 μ l
- 011go R (100pmol/ μ l) 0,2 μ l
- Taq polymérase 0,4 μ l

Résumé :

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

Le CMT possède un marqueur biologique tumorale spécifique de diagnostic et de suivi.

L'analyse systématique du gène RET devant tout CMT permet le diagnostic d'une forme familiale et de ce fait la prise en charge spécifique et précoce des apparentes génétiquement à risque.

La bonne corrélation génotype –phénotype associé à une pénétrance de près de 100% permet d'envisager la chirurgie prophylactique de ce cancer.

L'âge de l'indication opératoire pour la chirurgie prophylactique ne repose pas uniquement sur la mutation mais également sur le taux de la calcitonine.

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il associé à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire.

Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

Summary:

The medullary carcinoma of the thyroid is a rare cancer developed depends parafolliculaire of thyroid C –cell responsible for the secretion of calcitonine .it is in 2 formes :sporadic and fammilly which then integrates as part of a multiple neoplasia endocrinne type 2.

The medullary carcinoma of the thyroid tumor has a specific biological marqueure diagnosis and monitoring.

Systematic analysis of the RET gene in any medullary thyroid cancer allows the diagnosis of familial and thereby taking specific and early loading exposed genetacally at risk.

The good correlation –phenotype genotype associated with it penetrated almost 100% allows to consider prophylactic surgery for this cancer.

L'age the surgical indication for prophylactic surgery ropose not only on the transfer but also on the rate calcitonin.

The treatment The medullary carcinoma of the thyroid is surgical associated with it total thyroidectomy a lymph node dissection.

The prognosis depends on the quality of initial surgical resection.

المخلص:

سرطان الغدة الدرقية النخاعي هو سرطان نادر يتطور على حساب خلايا الغدة الدرقية C parafolliculaire فهي الخلية المسؤولة عن افراز هرمون الكالسيتونين .وهو ينقسم الى قسمين متفرقة و العائلية و الذي يدمج ضمن العديد من نوع الغدد الصماء الورمية 2 وراثية احادية المنشأ.

سرطان الغدة الدرقية النخاعي له خاصية بيولوجية في افراز هرمون الذي يعتبر هذا الاخير محدد بيولوجي للتشخيص و الرصد.

ان الدراسة التحليلية المنهجية لهذا الجين تقع في أي سرطان الغدة الدرقية النخاعي تسمح بتشخيص العائلية و بالتالي اخذ تحميل محددة و اوائل يتعرض وراثيا للخطر .

العلاقة جيدة المورثات -المرتبطة معها اخترقت ما يقرب من 100% تسمح للنظر في جراحة وقائية في هذا العمر.

الورم اشارة الجراحي لعملية جراحية وقائية تركز ليس فقط على نقل و لكن ايضا على معدل الكالسيتونين .

ان العلاج الجراحي لسرطان الغدة الدرقية النخاعي مرتبط اساسا لمرحلة التشريح للعقدة اللمفاوية . ان التشخيص يعتمد اساسا على نوعية من استئصال الجراحي الاولي.

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

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

Le CMT possède un marqueur biologique tumorale spécifique de diagnostic et de suivi.

L'analyse systématique du gène RET devant tout CMT permet le diagnostic d'une forme familiale et de ce fait la prise en charge spécifique et précoce des apparentés génétiquement à risque.

La bonne corrélation génotype –phénotype associée à une pénétrance de près de 100% permet d'envisager la chirurgie prophylactique de ce cancer.

L'âge de l'indication opératoire pour la chirurgie prophylactique ne repose pas uniquement sur la mutation mais également sur le taux de la calcitonine.

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical : il est associé à la thyroïdectomie totale et un curage ganglionnaire.

Le pronostic dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

Mots clés : carcinome médullaire, calcitonine, RET, Mutation, thyroïdectomie prophylactique, NEM2

Laboratoire de recherche : Service d'ORL ; Laboratoire de biologie Génétique du CHUC.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr BENHYZIA H (CM - UFM Constantine),
Rapporteur : M KABOUCHE S (CM - UFM Constantine),
Examineur : Mme SEDRATI K (Assistant 1 - UFM Constantine).
Co-encadreur : Dr CHAKMAK L (Service ORL - CHU Constantine).

Date de soutenance : 20/06/2016