

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

People's Democratic Republic Of Algeria
Ministry Of Higher Education And Scientific Research

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY OF TLEMCEM

جامعة أبو بكر بلقايد -

FACULTY OF MEDICINE

كلية الطب

Dr. B. BENZERDJEB



. .

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT
EN SCIENCES MEDICALES**

**ÉVALUATION DU DOSAGE DE LA CALCITONINE (CT) DANS LE
LIQUIDE DE PONCTION NODULAIRE ET/OU GANGLIONNAIRE
DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER MEDULLAIRE DE LA
THYROÏDE (CMT) ET DE SES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES**

Présentée par

Dr KHELIL ep TABET AOUL Nour El Houda

Maitre Assistante en Endocrinologie - Diabétologie

Soutenue le: 11 Novembre 2019

Le Jury

Président

Pr. AZZOUG Said

Faculté de Médecine d'Alger

Membres

Pr. AMANI Mohammed El Amine

Faculté de Médecine d'Oran

Pr. BERBER Nécib

Faculté de Médecine de Tlemcen

Pr. NOURI Nassim

Faculté de Médecine de Constantine

Directrice de thèse

Pr. MESKINE Djamila

Faculté de Médecine d'Alger

DÉDICACES

Je dédie ce travail

*À la mémoire de ma mère, trop vite partie mais dont la rigueur
et la ténacité m'ont toujours inspiré*

À mon père, pour son aide et son soutien perpétuel

À mon mari, pour ses encouragements et sa discrétion

À mes enfants, Dania et Badis

À mes frères, à Dalila et à toute ma famille

REMERCIEMENTS

Comme il est d'usage à chaque fois qu'un travail scientifique est soumis à évaluation par un jury, des remerciements se doivent d'être présentés à toutes celles et à tous ceux, qui de près ou de loin, ont apporté à différents degrés et, selon leurs compétences, une aide précieuse aux différents stades de conception, d'exécution, de finalisation de tout travail et par la suite, de son évaluation. Je me dois donc de me prêter volontiers, à cet exercice pour ne pas déroger à cette règle de bienséance et de civilité, en remerciant:

M^r le Professeur S. AZZOUG, qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence du jury et de juger de son regard critique et expert, ce travail académique objet de notre thèse, lui qui mesure combien notre discipline est noble et passionnante. Qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude;

M^{me} la Professeure D. MESKINE, ma Directrice de thèse, cette grande Dame pétrie de qualités humaines et dont l'esprit est forgé dans la rigueur scientifique de nos Maîtres. Elle a accepté de me soutenir tout au long de ce travail en me prodiguant de précieux conseils pour aller toujours de l'avant, comme l'exige la rationalité. Cela a été pour moi, un plaisir de travailler avec elle. Recevez Professeure, ma sincère gratitude;

M^r le Professeur N. BERBER, ancien Chef du service de Médecine Nucléaire du CHU et actuel Doyen de la Faculté de Médecine de Tlemcen, a tout d'abord permis à l'Endocrinologie d'exister dans son service. Il a été pour moi un tuteur et m'a toujours encouragé à entamer ce projet de thèse. Cela a été pour moi, un plaisir de travailler dans l'ambiance sympathique et dans la convivence qu'il a su créer au sein de son équipe. Je vous prie Professeur, d'accepter toute ma reconnaissance;

M^r le Professeur M. AMANI, en siégeant dans mon jury de thèse, a pris sur son temps précieux, en me faisant l'honneur d'apporter son expérience à l'évaluation critique de mon travail. Qu'il veuille bien trouver en ce témoignage, l'expression de mes remerciements les plus chaleureux;

M^r le Professeur N. NOURI, a lui aussi, donné de son temps pour s'imprégner de mes travaux en apportant un regard attentif à l'examen du contenu de ma thèse. Qu'il veuille bien accepter tous mes remerciements, ainsi que l'expression de mon profond respect;

M^r le Professeur F. MESLI, m'a aidé à établir la méthodologie de ce travail, sans laquelle il n'aurait pas été possible d'entreprendre cette thèse. Je tiens donc à le remercier vivement, pour m'avoir apporté ce précieux concours qui m'a permis d'engager mes travaux avec beaucoup de confiance et de détermination;

M^{me} la Professeure L. HENAOUI, Maître de Conférences en épidémiologie, **Dr F. BORSALI** et **Dr D. REGAGBA** de la Faculté de Médecine de Tlemcen, m'ont été tous les trois, d'un précieux concours au moment de l'analyse des résultats. Qu'ils trouvent ici, tous mes remerciements et l'expression de toute ma reconnaissance;

M^{me} la Professeure AP. GIMENEZ, Chef de service d'Oncogénétique de l'hôpital Georges POMPIDOU a été pour moi, d'une aide précieuse et d'une générosité sans limite, elle qui a effectué à titre gracieux faut-il le rappeler, les analyses génétiques des échantillons prélevés sur mes patients.

Mes remerciements sont aussi adressés à mes collègues du service de Médecine Nucléaire que je considère en toute humilité, comme cette seconde famille. Ils m'ont aidé, chacune et chacun dans son domaine, pour faire que le travail que j'ai entrepris puisse être enfin totalement réalisé dans les meilleures conditions possibles. Je les en remercie et, les assure de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Je remercie tout particulièrement mon collègue, le **Dr SM. MEGHELLI**, Maître-assistant en Biophysique et responsable du laboratoire d'explorations in-vitro du service de médecine nucléaire, pour l'aide qu'il m'a apporté tout au long de ce travail, notamment dans le volet explorations biologiques.

Que **M^{me} F. GHERNAOUT**, Médecin spécialiste en Anatomie Pathologique, qui a bien voulu prendre part à ce travail dans son volet cytologique et histologique, trouve elle aussi dans l'expression de mes remerciements, toute la reconnaissance dont je lui suis redevable. Comme à toutes celles et tous ceux que j'ai dû oublier, et auxquels je réitère mes remerciements, tout en espérant qu'elles ou qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur ...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE THÉORIQUE	4
CHAPITRE PREMIER : RAPPELS	5
I-1- Glande Thyroïde.....	6
I-1-1- Anatomie.....	6
I-1-2- Physiologie.....	8
I-1-3- Histologie.....	9
I-1-3-1- Les cellules folliculaires ou thyrocytes.....	9
I-1-3-2- Les cellules para folliculaires ou cellules C.....	10
I-2- Classification des tumeurs malignes de la thyroïde.....	11
CHAPITRE II : LE CANCER MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE	12
II-1- Définition-Épidémiologie.....	13
II-2- Aspects cliniques.....	14
II-2-1- Circonstances de découverte.....	14
II-2-1-1- CMT apparemment sporadique.....	14
II-2-1-2- CMT familial.....	14
II-2-1-2-1- NEM 2a.....	15
II-2-1-2-2- NEM 2b.....	15
II-2-1-2-3- CMT familial (FCMT).....	16
II- 3- Aspects Échographiques.....	16
II-4- Biologie: marqueurs tumoraux du CMT autres que la Calcitonine.....	17
II-4-1- Antigène carcino-embryonnaire (ACE).....	17
II-4-2- Autres peptides.....	17
II-4-3- CMT non sécrétant.....	17
II-5- Génétique.....	18
II-5-1- Le gène RET.....	18

II-5-2- Mutations du gène RET	18
II-5-2-1- Mutation du RET dans les NEM 2	18
II-5-2-2- Enquête génétique et dépistage familial	20
II-5-2-3 Mutations somatiques du gène RET	20
II-6- Aspects anatomo-pathologiques.....	20
II-6-1- Histologie du CMT	20
II-6-1-1- Forme commune.....	21
II-6-1-1-1- Cellules.....	21
II-6-1-1-2- Architecture.....	21
II-6-1-1-3- Stroma	23
II-6-1-2- Particularités des formes mixtes.....	23
II-6-1-3- Particularités des formes familiales.....	24
II-6-1-3-1- Bilatéralité.....	24
II-6-1-3-2- Hyperplasie des cellules C (HCC)	24
II-6-1-3-2-1- HCC néoplasique versus HCC physiologique	24
II-6-1-4- Micro cancer médullaire de la thyroïde.....	26
II-6-2- Immuno histochimie du CMT.....	26
II-6-3- Diagnostic différentiel du CMT.....	27
II-7- Aspects thérapeutiques.....	28
II-7-1- Chirurgie	28
II-7-1-1- Chirurgie des CMT avérés.....	28
II-7-1-2- Chirurgie de maladie résiduelle et/ou de récurrence	28
II-7-1-3- Chirurgie prophylactique en cas de CMT familial	29
II-7-1-4- Traitement des endocrinopathies associées	29
II-7-1-4-1- Phéochromocytome.....	29
II-7-1-4-2- Hyperparathyroïdie.....	30
II-7-2- Autres traitements du CMT	30
II-7-2-1- Radiothérapie.....	30

II-7-2-2- Chimiothérapie	31
II-7-2-3- Thérapie ciblée	31
II-8- Surveillance post-opératoire du CMT	32
II-9- Pronostic du CMT	33
CHAPITRE III: LA CALCITONINE.....	35
III-1- Structure, synthèse et rôle physiologique	36
III-2- Gène de la Calcitonine	36
III-3- Dosage de la Calcitonine	38
III-3-1- Calcitoninémie de base.....	38
III-3-1-1- Prélèvement.....	38
III-3-1-2- Dosage.....	38
III-3-1-3- Valeurs de référence.....	39
III-3-1-4- Interprétation des résultats	40
III-3-1-5- Indications du dosage de CT	41
III-3-2- Tests de stimulation de la CT	41
III-3-2-1- Test à la pentagastrine (Pg)	42
III-3-2-2- Test au calcium	42
III-3-2-3- Test à l'Oméprazole	43
CHAPITRE IV : LA CYTOPONCTION THYROÏDIENNE.....	44
IV-1- Indications	45
IV-2- Technique	46
IV-2-1- Technique de prélèvement	46
IV-2-2- Technique cytologique	46
IV-3- Complications et contre- indications	46
IV-4- Interprétation des résultats.....	47
CHAPITRE V : LE DOSAGE DE LA CALCITONINE DANS LE LIQUIDE DE RINÇAGE DE L'AIGUILLE DE PONCTION (CT IN-SITU)	49
V-1- Connaissances actuelles	50

V-2- Indications.....	51
V-3- Technique.....	51
V-4- Résultats.....	51
PARTIE PRATIQUE.....	52
CHAPITRE VI : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS.....	53
CHAPITRE VII : SUJETS ET MÉTHODES.....	56
VII-1- Sujets	57
VII-1-1- Population de l'étude	57
VII-1-1-1- Critères d'inclusion.....	57
VII-1-1-2- Critères de non inclusion	57
VII-1-1-3- Critères d'exclusion.....	57
VII-1-1-4- Nombre de patients nécessaires.....	57
VII-2- Méthodes	58
VII-2-1- Recrutement des patients	58
VII-2-2- Déroulement de l'étude.....	58
VII-2-2-1- Protocole dans le groupe 1.....	58
VII-2-2-1-1- Élimination d'une hyper calcitoninémie fonctionnelle et confirmation des lésions thyroïdiennes	58
VII-2-2-1-2- L'examen clinique.....	59
VII-2-2-1-3- L'échographie cervicale	59
VII-2-2-1-4- Dosage de l'ACE.....	59
VII-2-2-2- Protocole dans le groupe 2.....	60
VII-2-2-2-1- L'examen clinique.....	60
VII-2-2-2-2- L'échographie cervicale	60
VII-2-2-2-3- Dosage de la TSHus et de l'ACE	60
VII-2-2-3- Démarche diagnostique d'une CT élevée.....	60
VII-2-2-3-1- Cytoponction (test de référence)	60
a- Technique	60

b- Critères de jugements	61
VII-2-2-3-2- Dosage de la CT nodulaire et ganglionnaire (CT in-situ)	61
a- Technique	61
b- Critères de jugement	62
VII-2-2-4- Prise en charge chirurgicale.....	62
VII-2-2-5- Examen anatomopathologique définitif et immunomarquage (Gold standard)...	62
VII-2-3- Recueil, saisie et enregistrement des données	62
VII-2-4- Analyse des données et application des tests statistiques	62
VII-2-4-1- Analyse descriptive.....	62
VII-2-4-2- Analyse univariée	63
VII-2-4-3- Détermination des performances diagnostiques des tests.....	63
VII-2-4-4- Autres indicateurs de la valeur informative d'un test	64
VII-2-4-4-1- Indice de Youden (J)	64
VII-2-4-4-2- Le coefficient Q de Yule	64
VII-2-4-4-3 Les valeurs prédictives	64
VII-2-4-4-4- L'efficacité diagnostique	65
VII-2-4-4-5 La concordance entre 02 tests diagnostics.....	65
CHAPITRE VIII : RÉSULTATS	66
VIII-1- Analyse descriptive de la population	67
VIII-1-1- Caractéristiques générales de la population.....	67
VIII-1-1-1- Origine géographique des patients	68
VIII-1-1-2- Répartition en fonction du sexe.....	68
VIII-1-1-3- Répartition en fonction de l'âge	69
VIII-1-1-3-1- La moyenne d'âge des patients en fonction du sexe et du groupe	69
VIII-1-1-3-2- Répartition des patients par tranches d'âges et par sexe	70
VIII-1-2- Caractéristiques cliniques de la population	70
VIII-1-2-1- Motif initial de consultation	70
VIII-1-2-2- Ancienneté du goitre	71

VIII-1-2-3- L'examen clinique initial	72
VIII-1-2-3-1- L'examen de la région cervicale	72
VIII-1-2-3-2- Les signes compressifs.....	73
VIII-1-2-3-3- La symptomatologie clinique évocatrice de CMT et/ou de NEM 2	73
VIII-1-3- L'échographie cervicale	74
VIII-1-3-1- Répartition des lésions chez les patients	75
VIII-1-3-2- Mensurations des lésions.....	75
VIII-1-3-2-1- Mensurations des lésions en fonction du sexe	75
VIII -1-3-2-2- Mensurations en fonction du type de lésion.....	76
VIII-1-3-2-3- Caractéristiques échographiques des lésions	77
VIII-1-4- La cytoponction	78
VIII-1-4-1- Résultats de l'examen cytologique.....	78
VIII-1-4-1-1- Résultat de l'examen cytologique en fonction du type de lésion.....	79
VIII-1-4-1-2- Classification Bethesda des nodules	79
VIII-1-5- Le statut génétique.....	80
VIII-1-6- Les paramètres biologiques	81
VIII-1-6-1- La TSH us	81
VIII-1-6-2- Les marqueurs tumoraux	81
VIII-1-6-2-1- La calcitonine.....	81
VIII-1-6-2-1-1- La moyenne de CT en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion	81
VIII-1-6-2-1-2- Moyenne de la CT dans les différentes tranches d'âges	81
VIII-1-6-2-2- L'ACE.....	82
VIII-1-6-2-2-1 Moyenne de l'ACE en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion	82
VIII-1-6-2-2-2- Moyenne d'ACE dans les différentes tranches d'âges	83
VIII-1-6-3- La Calcitonine in-Situ	84
VIII-1-6-3-1- La Calcitonine in-situ dans les différentes tranches d'âges et dans les 2 sexes	85

VIII-1-6-3-2- La Calcitonine in-situ en fonction du type de lésion et des résultats de l'examen histologique	86
VIII-1-6-4- Le ratio de CT	86
VIII-1-6-4-1- Le ratio de CT dans les différentes tranches d'âges et dans les 2 sexes	86
VIII-1-6-4-2- Le ratio de CT en fonction du type de lésion et des résultats de l'examen histologique	87
VIII-1-7- La chirurgie.....	88
VIII-1-7-1- La chirurgie dans le groupe 1	88
VIII-1-7-2- La chirurgie dans le groupe 2.....	88
VIII-1-7-2-1- Geste opératoire initial	88
VIII-1-7-2-2- Reprises chirurgicales avant inclusion dans l'étude.....	89
VIII-1-7-2-3- Geste opératoire après inclusion dans l'étude	90
VIII-1-7-2-4- Le nombre de ganglions retirés	90
VIII-1-7-3- Morbimortalité opératoire	91
VIII-1-8- Histologie	91
VIII-1-8-1- Examen extemporané	91
VIII-1-8-2- L'examen anatomo-pathologique définitif	91
VIII-1-8-2-1- Siège initial du CMT.....	92
VIII-1-8-2-2- Mensurations de la tumeur initiale.....	93
VIII-1-8-2-3- Le stroma tumoral	93
VIII-1-8-2-4- Autres éléments histopathologiques.....	94
VIII-1-8-2-5- Classification TNM.....	95
VIII-1-8-2-6- Résultats histologiques de l'ensemble des lésions retirés au cours de l'étude	96
VIII-1-8-2-7- L'immunohistochimie	96
VIII-1-8-2-8- Résultats histologiques des lésions ponctionnées	97
VIII-2- ETUDE ANALYTIQUE	98
VIII-2-1- Étude de corrélation des différents marqueurs tumoraux	98
VIII-2-2- Performances diagnostiques des tests appliqués.....	99

VIII-2-2-1- Performances diagnostiques de la cytoponction	99
VIII-2-2-2- Performances diagnostiques de la CT in-situ	99
VIII-2-2-3- Les performances diagnostiques du Ratio de CT.....	102
VIII-2-2-4- Comparaison des deux courbes ROC (CT in-situ et Ratio de CT).....	104
VIII-2-3- Concordance entre les différents tests diagnostics	105
CHAPITRE IX : DISCUSSION.....	108
IX-1- Données épidémiologiques.....	109
IX-2- Les caractéristiques cliniques	110
IX-3- La démarche diagnostique	113
IX-3-1- L'échographie cervicale	113
IX-3-2- La cytoponction.....	114
XI-3-3- L'analyse génétique.....	115
XI-3-4- Les aspects biologiques.....	116
XI-4- Les aspects thérapeutiques.....	118
XI-5- L'histologie et l'immunomarquage	119
XI-6- Les performances diagnostiques de la CT in-situ et du ratio de CT.....	121
CONCLUSION.....	126
PERSPECTIVES.....	129
ANNEXES.....	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	145

Liste des figures

Figure 1: Anatomie de la glande thyroïde et compartiments ganglionnaires cervicaux.....	7
Figure 2: Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	9
Figure 3: Structure schématique du follicule thyroïdien.....	10
Figure 4: Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien.....	10
Figure 5: Proto-oncogène RET, localisation des différentes mutations et relation génotype-phénotype.....	19
Figure 6: CMT avec cellules rondes, cytoplasme large et chromatine finement motté (HES).....	21
Figure 7: CMT à cellules fusiformes prêtant à confusion avec un carcinome anaplasique (HES x 100).....	21
Figure 8: Aspect pseudo papillaire d'un CMT sporadique (HESx200).....	22
Figure 9: Aspect glandulaire d'un CMT (HES x 100).....	22
Figure 10: CMT dans sa variante angioplasmocytoïde (HES x 100)	22
Figure 11: Coupe histologique montrant des dépôts amyloïdes caractéristiques.....	23
Figure 12: HCC focale, immunomarquage à la CT (grossissement x 100).....	25
Figure 13:HCC diffuse à gauche et nodulaire à droite, immunomarquage à la CT (grossissement x100).....	25
Figure 14: Aspect immunohistochimique d'un parenchyme thyroïdien normal, marquage des cellules C à la CT (x200).....	27
Figure 15: CMT familial NEM2a de 3 mm, (a- coloration HES x 50, b- même tumeur, immunomarquage à la CT).....	27
Figure 16: Structure de la calcitonine mature.....	36
Figure 17: Gène de la calcitonine et synthèse de la CT.....	37
Figure 18: Répartition des patients recrutés dans les 2 groupes.....	67
Figure 19: Origine géographique des patients	68
Figure 20: Répartition des patients en fonction du sexe.....	69
Figure 21: Répartition des patients par tranche d'âges et par sexe.....	70
Figure 22: Ancienneté du goitre	71
Figure 23: Examen clinique initial de la région cervicale.....	72
Figure 24: Détails de l'examen clinique cervical dans les deux groupes.....	73
Figure 25: Symptomatologie clinique évocatrice de CMT et /ou NEM2.....	74
Figure 26: Symptomatologie clinique dans les deux groupes de patients	74
Figure 27: Répartition des lésions par patient.....	75
Figure 28: Nature des lésions ponctionnées	78
Figure 29: Résultats de l'examen cytologique.....	79
Figure 30: Résultat de l'examen cytologique selon le type de lésion.....	79
Figure 31: Classification BETHESDA des nodules thyroïdiens.....	80

Figure 32: Statut génétique des patients	80
Figure 33: Moyenne de la CT dans les différentes tranches d'âges.....	82
Figure 34: Moyenne de l'ACE dans les différentes tranches d'âges.....	84
Figure 35: Taux de la CT in-situ dans les lésions ponctionnées.....	84
Figure 36: CT in-situ dans les différentes tranches d'âges.....	85
Figure 37: Ratio de CT dans les différentes tranches d'âges chez les deux sexes.....	87
Figure 38: Nombre de reprises chirurgicales chez les patients du groupe 2 avant inclusion.....	89
Figure 39: Nature du geste opératoire chez les patients du groupe 2 après inclusion.....	90
Figure 40: Répartition des ganglions retirés chez les patients du groupe 2.....	91
Figure 41: Résultats de l'histologie définitive.....	92
Figure 42: Localisations des lésions de CMT.....	93
Figure 43: Nature du stroma dans les lésions de CMT.....	94
Figure 44: Éléments histopathologiques associés aux lésions de CMT	94
Figure 45: Classification des lésions chez les patients porteurs de CMT.....	95
Figure 46: Envahissement ganglionnaire chez les patients porteurs de CMT.....	96
Figure 47: Réalisation de l'immunomarquage.....	97
Figure 48: Résultats histologiques des lésions ponctionnées	98
Figure 49: Courbe ROC de la CT in-situ.....	101
Figure 50: Courbe ROC du Ratio de CT.....	103
Figure 51: Comparaison des 2 courbes ROC (CT in-situ et Ratio de CT).....	105

Liste des Tableaux

Tableau I: Caractéristiques de la trousse de dosage de la Calcitonine.....	38
Tableau II: Moyenne d'âge en fonction du sexe et du groupe.....	70
Tableau III: Motif initial de consultation.....	71
Tableau IV: Ancienneté du goitre.....	71
Tableau V: Caractéristiques de l'examen du cou.....	72
Tableau VI: Données de l'échographie cervicale.....	75
Tableau VII: Mensurations des lésions en fonction du sexe.....	76
Tableau VIII: Mensurations en fonction du type de lésion.....	76
Tableau IX: Caractères échographiques des nodules thyroïdiens et des ganglions cervicaux.....	77
Tableau X: Résultats de l'examen cytologique.....	78
Tableau XI: Moyenne de la CT en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion.....	81
Tableau XII: Moyenne de la CT dans les différentes tranches d'âges en fonction du sexe.....	82
Tableau XIII: Moyenne de l'ACE en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion.....	83
Tableau XIV: Moyenne de l'ACE dans les différentes tranches d'âges	83
Tableau XV: Moyenne de CT in-situ dans les différentes tranches d'âges chez les 2 sexes.....	85
Tableau XVI: Moyenne de CT in-situ en fonction du type de lésion et des résultats de l'histologie	86
Tableau XVII: Moyenne du Ratio de CT dans les différentes tranches d'âges chez les 2 sexes..	86
Tableau XVIII: Moyenne du Ratio de CT en fonction du type de lésion et du résultat de l'histologie.....	87
Tableau XIX: Répartition des lésions retirées dans le groupe 1.....	88
Tableau XX: Nature du geste opératoire initial chez les patients du groupe 2.....	89
Tableau XXI: Moyenne des mensurations de lésion de CMT dans les 2 groupes.....	93
Tableau XXII: Résultats histologiques du curage ganglionnaire	96
Tableau XXIII: Résultat de l'immunomarquage.....	97
Tableau XXIV: Corrélation de la CT in-situ avec les différents marqueurs tumoraux.....	98
Tableau XXV: Résultats de la cytoponction par rapport à l'examen histologique.....	99
Tableau XXVI: Données de la courbe ROC de la CT in-situ.....	100
Tableau XXVII: Indicateurs de la valeur informative de la CT in-situ.....	100
Tableau XXVIII: Résultats de la CT in-situ par rapport à l'histologie.....	101
Tableau XXIX: Données de la courbe ROC pour le Ratio de CT	102
Tableau XXX: Indicateurs de la valeur informative du Ratio de CT.....	102
Tableau XXXI: Résultat du Ratio de CT par rapport à l'histologie.....	103
Tableau XXXII: Tableau récapitulatif des performances diagnostiques des tests appliqués.....	104

Tableau XXXIII: Propriétés des 2 courbes ROC.....	105
Tableau XXXIV: Comparaison des 2 courbes ROC.....	105
Tableau XXXV: Concordance entre les différents tests diagnostics.....	106
Tableau XXXVI: Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude.....	107
Tableau XXXVII: Comparaison des données épidémio-cliniques retrouvées dans la littérature..	112
Tableau XXXVIII: Aspects échographiques des CMT dans les études	114
Tableau XXXIX: Tableau récapitulatif des résultats de la cytoponction dans les différentes études.....	115
Tableau XL: Méthodes de dilution et kits de dosage de la CT in-situ utilisés dans les études....	117
Tableau XLI: Tableau récapitulatif des différentes études déterminant le seuil de CT in-situ....	124
Tableau XLII: Tableau expliquant le choix du seuil de CT in-situ dans les différentes études...	125

Liste des abréviations

18 FDG-TEP: Tomographie par émission de positron au 18 fluoro-désoxy glucose

AA: Acideaminé

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AC anti Tg: Anticorps anti thyroglobuline

AC anti TPO: Anticorps anti thyroperoxydase

ACE: Antigènecarcino- embryonnaire

ACT: Academy of Clinical Thyroidologists

ACTH: Adreno cortico trophic hormone

ADP : Adénopathie

AIT: Apical iodide transporter

AME: Associazione Medici Endocrinologi Italiana

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ATA: American Thyroid Assosiation

AUC: Area under the curve

CALC1: Gène de la calcitonine

CGRP: Calcitonin gene-related peptid

C-met: Tyrosine-protein kinase Met

CMIA: Chemiluminometricimmuno assay

CMT: Cancer médullaire de la thyroïde

CP: Carcinome papillaire

CT in-situ : CT dans le liquide de rinçage des seringues de ponction nodulaire et/ou ganglionnaire

CT: Calcitonine

CV: Carcinome vésiculaire

D: Droit

DIT: Di-iodotyrosine

DTPA: Aciddiethylenetriamine-penta-acétique-indium

EDTA: Éthylène diamine tétra acétique

EGFR: Endothelialgrowth factor

EMA: Agence Européenne du médicament

ETA: EuropeanThyroid Association

FCMT: CMT familial

FDA: Food and Drug Administration

FN: Faux négatif

FP: Faux positif

G: Gauche

GDNF: Glial derived-nerve growth factor

GDNFR : Récepteur du GDNF

GETC: Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine

GG: Ganglion

GMN: Goitre multinodulaire

GTE: Groupe d'étude des tumeurs endocrines

Gy: Grays

HCC: Hyperplasie des cellules C

HES: Hématéine Eosine Safran

HT: Hormones thyroïdiennes

IRM: Imagerie par résonance magnétique

IRMA: Immunoradiometricassay

Jak/STAT: Janus activated kinase/ signal transducers and activators of transcription

MAP Kinases: Mitogen-activated protein Kinases

MGG: May- Grunwald- Giemsa

MIBG: Métaiodo benzyl guanidine

MIT: Mono-iodotyrosine

NCCN: National Comprehensive Cancer

NCI: National Cancer Institute

NEM2: Néoplasie endocrinienne multiple type 2

NIFT-P: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like- nuclear features

NIS: Symporteur sodium-iodure

NSE: Neuron-specific enolase

OMS: Organisation mondiale de la santé

PCT: Procalcitonine

PET Scan: Tomographie par émission de positrons

Pg: Pentagastrine

PI3k/Akt: Phosphatidyl inositol 3 kinase/Akt

PTH: Parathormone

RET: Rearranged during transfection

RIA: Dosage radioimmunologique

ROC: Receiver operating characteristic

SFE: Société Française d'Endocrinologie

Sp: Spécificité

SRU: Society of Radiologists in Ultra Sound

Se: Sensibilité

T3: Tri-iodothyronine

T4: Tétrai-iodothyronine

TAD: Transmission autosomique dominante

TBG: Thyroxinbinding globulin

Tg in-situ: Dosage de la Tg dans le liquide de rinçage des seringues de ponction ganglionnaire.

Tg: Thyroglobuline

TPO: Thyroperoxydase

TR: Nuclearreceptor (récepteur de le la T3)

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VIP: Vaso intestinal peptide

VN: Vrai négatif

VP: Vrai positif

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Les cancers thyroïdiens sont rares et ne représentent en fait que 1% des tumeurs malignes ⁽¹⁾. Ils constituent néanmoins, la néoplasie endocrinienne la plus fréquente et sont représentés majoritairement par les cancers différenciés, développés à partir des cellules folliculaires, notamment, les cancers papillaires et vésiculaires.

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), est une autre entité de cancer thyroïdien se développant à partir des cellules C para-folliculaires productrices de calcitonine (CT). Dès sa description en 1951 par Horn ⁽²⁾, confirmée par Pagès ⁽³⁾, puis par Hazard ⁽⁴⁾ quelques années plus tard, les découvertes n'ont cessé de lever le voile sur les mystères de ce cancer, en particulier sur:

- La capacité à sécréter la CT rapportée par Milhaud ⁽⁵⁾ en 1968;
- La description de formes familiales de la maladie par Sipple ⁽⁶⁾, Schimke ⁽⁷⁾, Steiner ⁽⁸⁾ et bien d'autres auteurs;
- La découverte du gène de la CT puis du gène RET en 1993 (Rearranged During Transfection) responsable de la transmission génétique de la pathologie ⁽⁹⁾.

Il s'agit d'un cancer rare, représentant 5 à 10% des cancers de la thyroïde ⁽¹⁰⁾, d'évolution souvent lente mais néanmoins, responsable de 13.4% de la mortalité par cancer thyroïdien ⁽¹¹⁾. Son pronostic est moins bon que celui des cancers différenciés et dépend essentiellement du stade tumoral au moment du diagnostic, ainsi que de la qualité de la prise en charge chirurgicale initiale, qui reste à ce jour, le seul traitement réellement efficace. En effet la chimiothérapie classique, la radiothérapie et les nouvelles molécules de thérapie ciblée ne permettent d'obtenir que des réponses tumorales partielles.

Le CMT est un modèle oncologique caractérisé par son polymorphisme clinique. Il peut se présenter sous deux formes; l'une sporadique prédominante et l'autre familiale (25% des cas) s'intégrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2). Il s'agit d'une pathologie héréditaire, associant d'autres tumeurs du système endocrinien avec pénétrance variable en rapport avec des mutations du gène RET.

Le CMT se révèle par un nodule unique ou par un goitre multinodulaire (GMN), associé le plus souvent à des adénopathies cervicales satellites qui peuvent être présentes dès le stade de micro CMT. Les métastases à distance sont également un mode de révélation très fréquent. Les cellules tumorales du CMT gardent leur capacité à produire la CT dont le dosage sérique de base et après stimulation, permet le diagnostic et le suivi. Cependant, une hypercalcitoninémie n'est pas toujours synonyme de CMT.

En pratique clinique, un taux de CT >100 pg/mL est très évocateur de CMT, alors qu'un taux compris entre 10 et 100 pg/mL peut correspondre à des situations diverses. Il peut s'agir dans ce cas, soit d'un authentique CMT, soit d'une hypercalcitoninémie fonctionnelle, ou encore, d'une hyperplasie des cellules C (HCC) précancéreuse ou accompagnant une autre pathologie thyroïdienne. Ceci rend difficile le diagnostic de ce cancer par le simple dosage de la CT.

D'autres procédés sont utilisés pour conforter le diagnostic de CMT, telle que la cytoponction de nodule thyroïdien et/ou d'adénopathie cervicale à l'aiguille fine. Cependant, sa sensibilité reste médiocre pour le diagnostic de ce cancer^{(12), (13), (14)}.

Une technique complémentaire à la cytoponction consiste à doser la CT dans le liquide de rinçage des seringues de ponction nodulaire et/ou ganglionnaire. Elle est appliquée depuis 2004, par certaines équipes^{(13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20)}. Cette technique, bien que prometteuse, reste encore non validée.

Dans le but d'enrichir la discussion et d'apporter notre modeste contribution au débat, nous avons pour notre part, entrepris ce travail qui consiste à évaluer le dosage de la CT dans le liquide de rinçage des seringues de ponction nodulaire et ganglionnaire (CT in-situ).

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE PREMIER

RAPPELS

I-1- Glande Thyroïde

I-1-1- Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux auxquels elle est rattachée par le ligament de Gruber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis par un isthme d'où naît un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroïdoglottique [figure 1].

La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un « H » ou d'un « papillon ». Son poids est d'environ 20 à 30 grammes ⁽²¹⁾. Le volume du corps thyroïde, sujet à de nombreuses variations individuelles, s'inscrit dans des dimensions moyennes de 4 à 6 cm de hauteur, 2 cm transversalement et 2 cm d'épaisseur (1 cm au niveau de l'isthme et 3 cm au niveau des lobes) ⁽²²⁾.

La vascularisation artérielle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures, l'artère thyroïdienne supérieure étant la plus volumineuse et première collatérale de la carotide externe.

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-lingo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celui-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. La veine thyroïdienne moyenne naît latéralement au lobe et se jette également dans la jugulaire interne. Quant aux veines thyroïdiennes inférieures, elles drainent les parties inférieures des lobes et l'isthme pour gagner finalement le tronc veineux brachio-céphalique ⁽²¹⁾.

Le drainage lymphatique est important à connaître, notamment, pour la prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens, deux groupes ganglionnaires sont ainsi individualisés [figure 1]:

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

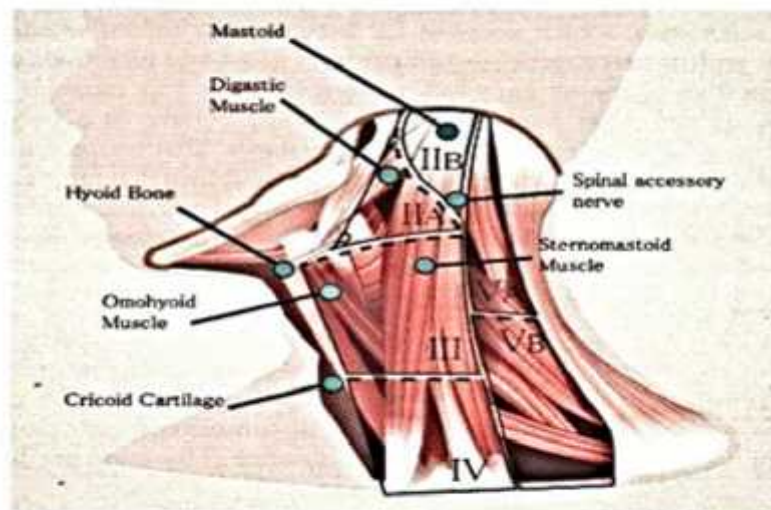
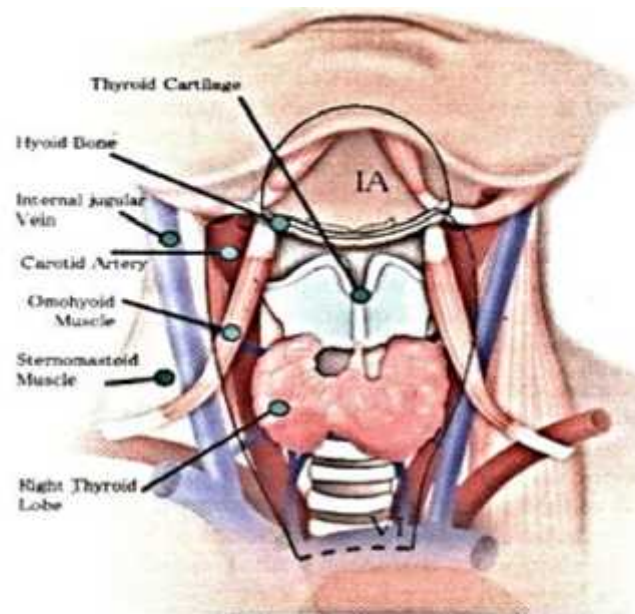


Figure 1- Anatomie de la glande thyroïde et compartiments ganglionnaire cervicaux [25]

L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive, l'existence d'une possibilité de drainage croisé est à connaître ⁽²¹⁾.

Les rapports nerveux de la thyroïde sont surtout marqués par les nerfs récurrents, qui sont au contact de la face postérieure de chaque lobe ⁽²³⁾. Sur cette face on trouve également les glandes parathyroïdes qui présentent des variations de nombre et de siège, elles se trouvent rarement dans le parenchyme thyroïdien ^{(23), (24)}.

I-1-2- Physiologie [figure 2]

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de synthèse d'hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4), ces deux hormones possèdent une structure organique commune: la thyronine, dérivée de l'acide aminé tyrosine et ne diffèrent que par le nombre d'atomes d'iode qu'elles comportent. L'iode, élément essentiel à l'hormonogénèse est apporté par l'alimentation. Les besoins journaliers sont évalués à 150 µg/j chez l'adulte et jusqu'à 200, voire 300 µg/j chez la femme enceinte.

La synthèse hormonale thyroïdienne nécessite la pénétration de l'iodure dans le thyrocyte contre un gradient de concentration via le symporteur sodium iodure (NIS), glycoprotéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 19⁽¹³⁾. L'iode ainsi capté est oxydé par la thyroperoxydase (TPO), cette enzyme clé de la biosynthèse hormonale est une hémoprotéine dont le gène est porté par le chromosome 2⁽²⁶⁾.

Les iodures sont ensuite, transportés vers le pôle apical du thyrocyte. Leur passage dans la lumière folliculaire nécessite la mise en jeu de plusieurs protéines situées sur la membrane apicale dont; la pendrine et l'apical iodide transporter (AIT).

L'iodation des résidus tyrosine, sous l'effet de la TPO, aboutit à la formation de mono-iodotyrosine (MIT) et di-iodotyrosine (DIT). Le couplage de ces molécules aboutit à la formation de T3 et de T4.

La recapture de la Tg ainsi iodée et son internalisation dans la cellule folliculaire se fait par pinocytose. Après clivage protéolytique, les hormones thyroïdiennes sont libérées dans la circulation générale au pôle basolatéral. Leur transport se fait sous forme libre et sous forme liée aux protéines plasmatiques dont la thyroxin binding globulin (TBG).

La forme biologiquement active des HT est la T3. Son effet au niveau cellulaire nécessite sa fixation sur un récepteur nucléaire spécifique (TR). La T4 quant à elle, doit subir une désiodation préalable en T3.

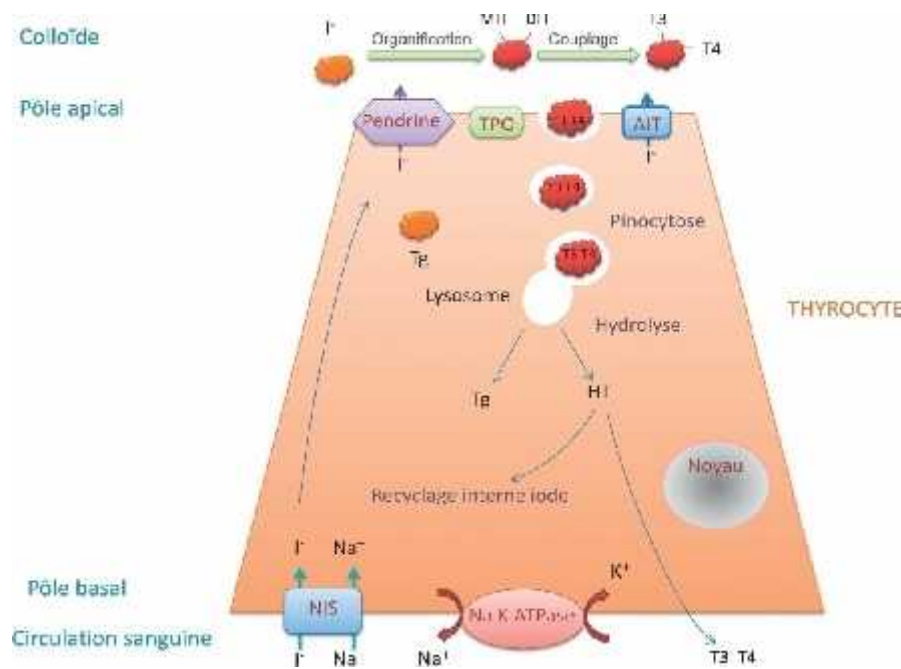


Figure 2- Représentation schématique des étapes de biosynthèse des HT ⁽²¹⁾

Les hormones thyroïdiennes ont une action ubiquitaire, intervenant dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Elles ont un effet sur l'os, le système cardiovasculaire, le muscle squelettique et le système nerveux. La régulation de leur sécrétion est sous la dépendance du système hypothalamo-hypophysaire et de l'apport iodé (effet Wolff Chaikoff). En plus de la T3 et de la T4, la thyroïde produit la calcitonine (CT) dont le gène Calc1 est porté par le bras court du chromosome 11 ⁽²²⁾. La calcitonine mature a une activité biologique sur la calcémie et la phosphorémie, sa sécrétion est potentiellement régulée par les concentrations plasmatiques de calcium et de gastrine ⁽²⁷⁾.

I-1-3- Histologie

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde [figure 3]:

I-1-3-1- Les cellules folliculaires ou thyrocytes

Ce sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en assise uni stratifiée réalisant une formation sphérique; le follicule (ou vésicule), d'environ 200 µm de diamètre [figure 4]. Ces cellules représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien, elles assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline (Tg). Le pôle apical du thyrocyte projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes.

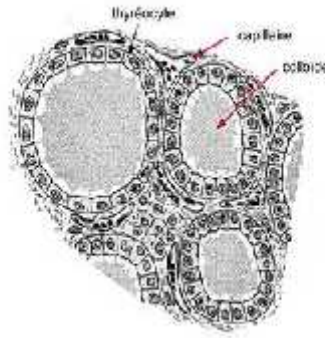


Figure 3- Structure schématique du follicule thyroïdien ⁽²²⁾

Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires. L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante devenant très acidophile. À l'inverse, en cas d'hyperactivité, les organites de synthèse protéique sont plus abondants tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement ⁽²¹⁾.

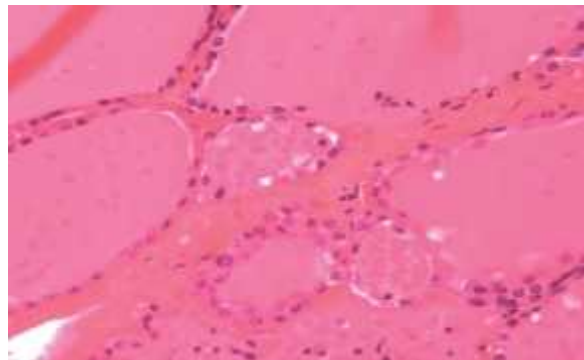


Figure 4- Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien ⁽²¹⁾

I-1-3-2- Les cellules para folliculaires ou cellules C

Elles produisent la calcitonine (CT) et représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules para folliculaires ⁽²¹⁾. Leur distribution n'est pas omniprésente car elles sont situées préférentiellement à la partie postéro latérale de chaque lobe à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen dans la zone supposée correspondre à l'incorporation du corps ultimo brachial ⁽²²⁾.

En microscopie optique, les cellules C sont difficiles à voir avec les techniques standards car il s'agit d'éléments plus volumineux que les cellules folliculaires (40µm ou plus), comportant

un cytoplasme clair, finement granuleux et un noyau central ovalaire. Elles semblent situées à l'intérieur du follicule ou en position para folliculaire, isolées ou groupées par trois ou cinq éléments. Leur nombre normal peut varier considérablement en fonction de l'état physiologique, du sexe (plus nombreuses chez l'homme) et surtout de l'âge, augmentant dans la période post natale et après la cinquième décade ⁽²²⁾. En microscopie électronique, elles sont reconnaissables à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine ⁽²¹⁾.

I-2- Classification des tumeurs malignes de la thyroïde ^{(1), (21), (22), (27)}

Sur le plan histologique, la classification la plus utilisée est celle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2004, qui subdivise les cancers thyroïdiens en tumeurs malignes primitives épithéliales et non épithéliales.

Les tumeurs épithéliales regroupent:

- Le carcinome papillaire (CP): dont le micro-CP, le papillaire à forme vésiculaire, à cellules hautes, à cellules oncocytaires et le sclérosant diffus
- Le carcinome vésiculaire (CV): à invasion minimale, largement invasif, à cellules claires ou oncocytaires
- Le carcinome peu différencié: insulaire et trabéculo-vésiculaire
- Le carcinome médullaire
- Le carcinome indifférencié ou anaplasique

Les tumeurs non épithéliales regroupent:

- Les lymphomes
- Les sarcomes
- Les paragangliomes et métastases intra thyroïdiennes

Le CP représente 80% des cancers de la thyroïde, suivi par le CV qui représente 10 à 15% des cas, ils sont appelés également cancers glandulaires et sont hormono-dépendants.

Le CMT n'arrive qu'en troisième position du point de vue de la fréquence, il est indépendant de la TSH.

En 2017, la classification OMS a été revue (annexe 1) avec comme principales modifications:

- L'apparition de deux nouveaux chapitres: les autres tumeurs d'architecture folliculaire encapsulées et les tumeurs à cellules de Hürthle (oncocytaire)
- L'apparition de deux variantes: la variante « hobnail » de CP et la variante angio invasive de CV encapsulé
- Une meilleure définition de la signature moléculaire des CP

CHAPITRE II

LE CANCER MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

II-1- Définition-Épidémiologie

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare à évolution lente qui se développe aux dépens des cellules C para folliculaires appelées également cellules de Pears sécrétant la CT. Il se présente sous deux formes: l'une sporadique prédominante et l'autre, familiale dans environ 25% des cas s'intégrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple type 2 (NEM 2).

Le CMT à comme marqueur tumoral la CT, il s'agit d'un outil de diagnostic et de suivi post opératoire. Sur le plan épidémiologique, il représente 5 à 10% des cancers de la thyroïde selon les séries. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1 à 2% et sa prévalence dans la population générale est de 1/14300 ⁽¹⁰⁾.

La NEM 2 est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante (TAD) dont la prévalence est estimée à 1/35000 ⁽¹⁰⁾ en rapport avec des mutations germinales du proto oncogène RET, marqueur génétique du CMT.

Vu la rareté de la pathologie, la plupart des études publiées se basent sur des données rétrospectives. Ainsi, au Texas entre 1944 et 1988, Saad et al, retrouvent 161 cas de CMT sur 1844 sujets porteurs de cancer thyroïdien soit 9%. ^{(12), (28)}.

Rossi publie en 1980 une série de 35 CMT parmi 964 patients porteurs de cancer thyroïdien, soit 4% des cas entre 1931 et 1970 ^{(12), (29)}. Par ailleurs, dans une série suédoise de 6513 patients ayant un cancer thyroïdien recrutés entre 1959 et 1981, 249 CMT sont retrouvés soit une fréquence de 4% ^{(12), (30)}.

Plus récemment, en 2004 Elisei et al ⁽³¹⁾ rapportent 44 cas de CMT (0,4%) sur une large série de 10864 patients porteurs d'un goitre multinodulaire (GMN) ayant eu un dosage systématique de CT.

En France, le groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) a colligé plus de 10000 cas de CMT ^{(32), (12)}.

En Algérie, Djemli en 1983 retrouve 12 CMT sur une série de 230 cancers thyroïdiens soit 5,2% ⁽³³⁾, et l'étude de Benserai en 2004 retrouve 33 CMT sur 554 cancers de la thyroïde soit 5,95% ⁽³⁴⁾. Plus récemment, l'étude de Boudissa en 2008, retrouve 44 CMT sur 535 nouveaux cas de cancers thyroïdiens recrutés entre 2003 et 2006, soit 6,35% ⁽¹²⁾.

II-2- Aspects cliniques

II-2-1- Circonstances de découverte

Le CMT sporadique de même que le cas index d'une forme familiale, sont en règle générale symptomatiques. En revanche, le diagnostic chez les apparentés d'un cas de NEM 2 peut et doit être fait précocement chez des patients, à priori asymptomatiques.

II-2-1-1- CMT apparemment sporadique

Le CMT sporadique peut se révéler par un nodule thyroïdien unique ou par un goitre multinodulaire (GMN) uni ou bilatéral dans 75% des cas ⁽²²⁾. Le nodule peut être de taille variable, survenir chez un sujet entre la quatrième ou la cinquième décennie, sans signes de dysthyroïdie le plus souvent.

Le nodule porteur de CMT n'a pas de caractéristiques spécifiques bien que sa localisation à l'union du tiers moyen et supérieur d'un lobe peut être évocatrice ^{(22), (35)}. La présence de signes compressifs type: dysphonie, dysphagie et dyspnée peut se voir dans 15% des cas ⁽³⁶⁾.

Les adénopathies cervicales satellites sont fréquentes et constituent le mode de révélation dans 15 à 20% des cas. Elles sont présentes dans 70 à 82% des cas de CMT palpables et dans plus d'un tiers des CMT de moins de 10 mm ⁽³⁷⁾.

Dans 30% des cas, on retrouve des flushs et une diarrhée motrice. Ces symptômes apparaissent tardivement et témoignent d'une forme évoluée de la maladie ^{(22), (14)}. Un syndrome de cushing par sécrétion d'ACTH a été rapporté dans certains cas ^{(21), (22), (35), (14)}.

Les métastases à distance sont retrouvées d'emblée dans 20% des cas. Il s'agit de métastases pulmonaires, osseuses et hépatiques, moins fréquemment cérébrales et cutanées ^{(22), (27), (35), (38), (39)}.

Faute de dosage systématique de CT en préopératoire, le diagnostic est souvent porté en per ou post opératoire lors de l'examen anatomo pathologique. La cytoponction nodulaire est de sensibilité médiocre dans le diagnostic du CMT. Si elle affirme la malignité dans un grand nombre de cas, elle ne reconnaît le type médullaire que dans 30% des cas ⁽²²⁾.

II-2-1-2- CMT familial

Environ 5% des patients présentant un CMT à priori sporadique, portent une mutation germinale du gène RET ⁽³⁹⁾. La présentation clinique ne diffère pas d'un authentique CMT sporadique. C'est pourquoi, il est recommandé de procéder à une enquête génétique lors de

l'existence de deux cas de CMT au sein d'une même famille ou d'un cas de CMT et d'un cas de phéochromocytome ou d'hyperparathyroïdie chez un apparenté ^{(22), (26)}.

On distingue trois variantes phénotypiques de la NEM 2, qui ont pour constante la présence d'un CMT dans 100% des cas ⁽¹⁰⁾.

II-2-1-2-1- NEM 2a

Encore appelé syndrome de Sipple, c'est la forme la plus fréquente des NEM (60% des cas). Elle associe un CMT présent dans 100% des cas à un phéochromocytome dans plus de 50% des cas et une hyperparathyroïdie dans 5 à 20% des cas ^{(10), (21), (22), (26), (40)}.

Le CMT est la pathologie révélatrice du syndrome (75% des cas), il peut être présent dès l'âge de quatre ans et quasi constant à dix ans, cependant le pic de découverte clinique se situe entre la deuxième et troisième décennie ⁽²²⁾.

Le phéochromocytome est rarement antérieur au CMT, il est découvert plus de 15 ans après le CMT ⁽²²⁾. Sa présentation clinique est classique par la triade de Ménard associant céphalées, sueurs et palpitations. Il peut être totalement asymptomatique justifiant un dépistage fréquent par le dosage des catécholamines et métanéphrines urinaires dont la positivité implique la réalisation d'exams morphologiques de localisation, tels que le scanner, l'IRM et la scintigraphie au méta-iodo- benzylguanidine (MIBG). Il est bilatéral dans 60 à 80% des cas et malin, dans 4% des cas ^{(26), (41)}.

L'hyperparathyroïdie succède en général au CMT ^{(22), (42)} et apparait habituellement après l'âge de 30 ans ⁽³⁵⁾, elle est souvent asymptomatique. Il s'agit d'une hyperplasie pluri glandulaire associée à un ou plusieurs adénomes. Le diagnostic repose sur le dosage de la calcémie et de la parathormone (PTH).

D'autres atteintes extra-glandulaires, plus rares, se limitant à certaines familles sont observées. Il s'agit de lésions cutanées lichéno des et prurigineuses intéressant la région inter-scapulaire qu'on nomme notalgia. Dans certains cas la coexistence d'une maladie d'Hirschprung a été décrite ^{(22), (26), (35)}.

II-2-1-2-2- NEM 2b

La NEM 2b ou syndrome de Gorlin est relativement rare (5% des NEM 2) ^{(22), (10), (40)}. Cette affection associe un CMT dans 100% des cas à un phéochromocytome (50% des cas), une ganglioneuromatose, un syndrome dysmorphique de type marfanoid et des anomalies squelettiques, l'hyperparathyroïdie est absente ^{(22), (10), (35), (43)}.

Le CMT est particulièrement agressif^{(44), (45), (46), (47)}, à développement précoce, en post natal et quasi constant à l'âge de 2 ans, il est de mauvais pronostic^{(40), (47)}.

Le phéochromocytome revêt les mêmes caractéristiques que dans la NEM 2a.

La ganglioneuromatose atteint le tractus digestif dans son ensemble, elle est visible au niveau des lèvres, langue, paupières et du tissu conjonctival.

II-2-1-2-3- CMT familial (FCMT)

Le CMT isolé familial ou syndrome de Farndon représente 35% des CMT⁽¹⁰⁾, il est caractérisé par l'absence d'autres tumeurs endocrines ou manifestations de NEM 2. Le CMT est moins agressif et apparaît à un âge plus avancé (vers 50 ans). Certaines familles de NEM 2a à faible pénétrance de phéochromocytome et d'hyperparathyroïdie sont étiquetées à tort comme FCMT, le risque majeur étant de méconnaître un phéochromocytome.

II- 3- Aspects Échographiques

L'échographie cervicale est l'examen morphologique de référence pour l'exploration de la pathologie nodulaire thyroïdienne. Elle permet d'apprécier la taille et l'écho structure de la glande thyroïde, le caractère uni ou multinodulaire et d'explorer les chaînes ganglionnaires cervicales. Elle précise les caractères du nodule thyroïdien, notamment son siège, ses dimensions, ses contours, son contenu, et sa vascularisation.

L'échographie est surtout requise pour apprécier le risque de malignité d'un nodule. Il est admis que l'aspect hypoéchogène, les contours mal limités ou festonnés, la présence de micro calcifications, la vascularisation centrale et anarchique, le rapport diamètre antéropostérieur/largeur supérieur à 1, une augmentation de taille supérieure à 20% par an et l'existence d'une adénopathie associée, sont autant d'éléments qui font suspecter la malignité et imposent la cytoponction^{(21), (22), (26), (46)}.

L'échographie permet également de préciser les caractères d'une adénopathie cervicale. Son aspect arrondi, vascularisé avec disparition du hile central, présence de micro calcifications et kystisation sont évocateurs de métastases⁽⁴⁸⁾.

Ces critères échographiques en faveur de la malignité ne sont pas pathognomoniques mais leur association constitue un argument de présomption, indiquant la réalisation d'une cytoponction^{(21), (22)}.

Le CMT n'a aucune particularité échographique, c'est l'association du contexte clinique, des critères échographiques de malignité, du taux de CT plasmatique et du résultat de la cytoponction qui fait évoquer le diagnostic.

II-4- Biologie: marqueurs tumoraux du CMT autres que la Calcitonine

II-4-1- Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'ACE n'est pas un marqueur spécifique du CMT, son taux n'augmente pas après test au calcium ou à la pentagastrine, de ce fait, il n'est pas utile pour le diagnostic précoce, cependant, c'est un bon marqueur d'évolution et de suivi après thyroïdectomie.

L'élévation de l'ACE peut être en rapport avec la présence d'anticorps hétérophiles, des affections inflammatoires du tractus gastro intestinal, des pathologies pulmonaires bénignes, des pathologies tumorales extra thyroïdiennes et d'un tabagisme chronique.

En cas de CMT l'élévation concomitante de la CT et de l'ACE est un marqueur de progression de la maladie. Chez certains patients avec un CMT évolutif, l'augmentation de l'ACE avec un taux de CT stable ou bas est un signe de dédifférenciation tumorale ^{(46), (49)}. L'augmentation du rapport ACE/CT est un indicateur de mauvais pronostic ⁽⁵⁰⁾.

Un taux d'ACE > 30 ng/mL est suggestif de métastases ganglionnaires ipsilatérales et un taux > 100 ng/mL est corrélé à la présence de métastases ganglionnaires controlatérales et de métastases à distance ^{(51), (49)}.

II-4-2- Autres peptides

Le CMT peut produire d'autres peptides tels que: les prostaglandines, la mélanine, la substance P, la somatostatine, le vaso-intestinal peptide (VIP), le gastrin-releasing peptid, la sérotonine, la chromogranine A, la neuronspecific enolase (NSE), l'histamine, l'ACTH, le calcitonin gene-related peptide (CGRP) et la katalcalcine. Leurs dosages n'ont aucun intérêt pratique ^{(12), (22), (52)}.

II-4-3- CMT non sécrétant

De rares cas de CMT sans sécrétion hormonale de CT ou d'ACE ont été décrits. Dans une série de 839 CMT, une prévalence de 0,83% de CMT non sécrétants a été rapportée. Le diagnostic est tardif et se fait essentiellement en post opératoire à un stade tumoral plus avancé, le pronostic est de ce fait très péjoratif ⁽⁵¹⁾.

II-5- Génétique

II-5-1- Le gène RET

Le gène RET, découvert par Ponder en 1993⁽⁵³⁾ est un proto-oncogène de 21 exons et 60 kilo bases, situé sur la région péri centromérique du chromosome 10 (10q11.2), codant pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase^{(53), (54)} [figure 5]. Son ligand est une protéine impliquée dans la différenciation et la migration des cellules du neuro-ectoderme: le Glial-Derived-Nerve Growth Factor (GDNF)^{(53), (55)}.

Le récepteur tyrosine kinase comprend trois domaines^{(22), (24)}:

- Un domaine extracellulaire riche en cystéine
- Un domaine transmembranaire
- Un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase

Dans les conditions normales, le complexe formé par le GDNF et son propre récepteur (GDNFR) se fixe sur le site de liaison extra-membranaire du récepteur tyrosine kinase et entraîne sa dimérisation et son activation^{(22), (53)}.

II-5-2- Mutations du gène RET

Lors d'une mutation du gène RET, il existe une auto-activation (auto dimérisation) en l'absence de ligand, ce phénomène est un élément important dans les formes familiales et certaines formes sporadiques de CMT⁽³⁵⁾.

Dans les formes sporadiques, les anomalies du gène sont somatiques, survenant dans les cellules de l'organe, cependant, dans les formes familiales, les anomalies sont germinales, elles apparaissent très tôt dans l'embryogénèse de sorte à affecter aussi le génome des gamètes, et sont donc transmissibles⁽⁵³⁾.

II-5-2-1- Mutation du RET dans les NEM 2

Les NEM 2 sont le premier cancer héréditaire connu lié à une mutation dominante d'un proto-oncogène⁽⁵⁵⁾. Des mutations germinales du gène RET sont retrouvées dans 99% des NEM 2b, 98% des NEM 2a et 95% des cas de formes familiales de CMT isolé [figure 5]. La très bonne corrélation génotype-phénotype dans les NEM 2 en fait un modèle unique en oncogénétique, avec de réelles implications, en termes de prise en charge et de traitement⁽⁴⁰⁾.

Dans la NEM 2a, les mutations intéressent le domaine extra cellulaire (exon 10 et 11), avec une large prédominance (84%) de mutations situées sur le codon 634 de l'exon 11⁽¹⁴⁾, le reste porte sur des cystéines de l'exon 10 (609, 611, 618, 620)^{(14), (40)}.

Dans la NEM 2b, la mutation se situe dans le domaine intracellulaire, une altération spécifique du domaine tyrosine kinase au codon 918 (exon 16) est pathognomonique de ce syndrome ⁽¹⁴⁾. Elle est présente dans 98% des cas ⁽⁴⁰⁾. Quelques rares familles de NEM 2b ont des mutations du codon 883 (exon 15) ^{(40), (56)}, d'autres sont rattachées à des mutations dans les codons 912 et 922 de l'exon 16, ou à une double mutation située sur le même allèle : respectivement aux codons 804/806 (exon 14) ^{(40), (57)} et 804/904 (exon 14 et 15) ^{(40), (58)}.

Le phénotype FCMT est associé dans 40% des cas à des mutations de RET situées sur l'exon 10 (codons 609-611-618-620), les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38% des cas) ^{(14), (40)}. Des mutations sur l'exon 10 codon 603 ⁽⁵⁹⁾ et l'exon 11 codons 630,631 et 634 sont également décrites dans certains cas ⁽⁶⁰⁾.

Dans 60% des cas le phénotype FCMT est rattaché à des mutations localisées dans le domaine intracellulaire de RET: majoritairement dans les exons 14,13 et 15 ^{(40), (61), (62), (63)}. Ces FCMT ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques à un âge plus tardif (50 ans) ⁽⁶⁴⁾ et se caractérisent par une expressivité variable de la maladie avec polymorphisme clinique au sein d'une même famille et un phénomène d'anticipation possible (maladie plus évoluée au fils des générations).

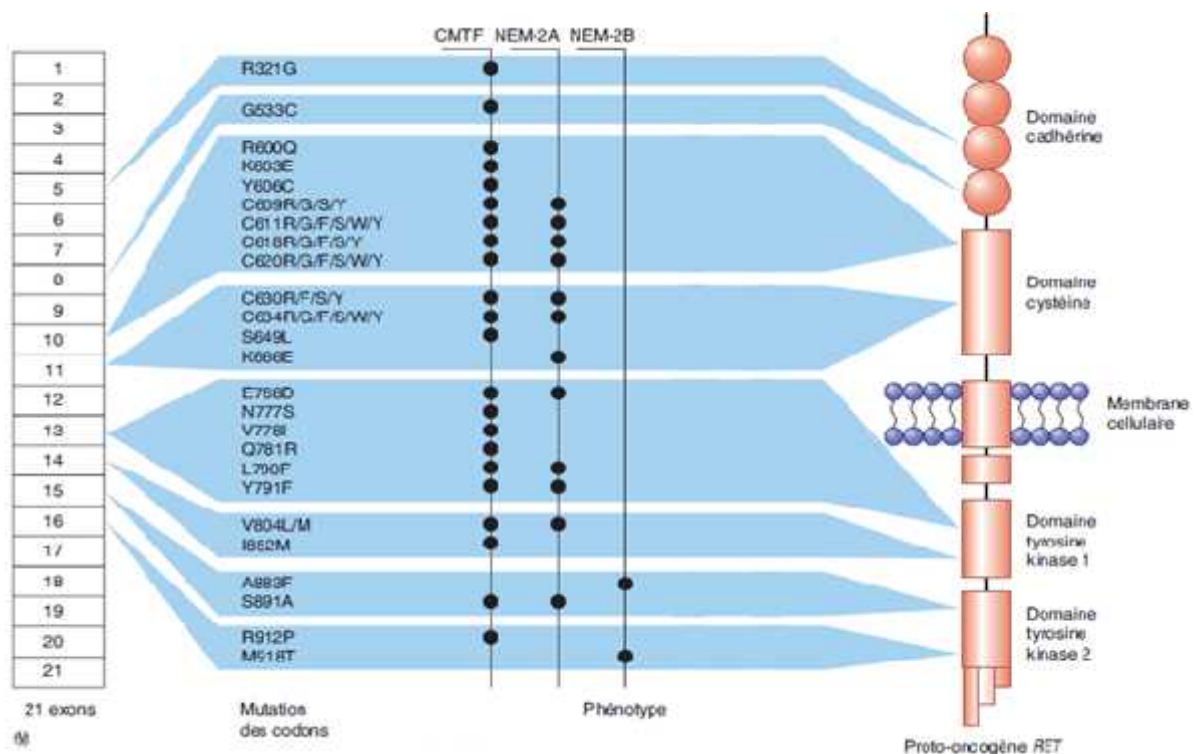


Figure 5- Proto-oncogène RET, localisations des différentes mutations et relation génotype-phénotype ⁽³⁵⁾

II-5-2-2- Enquête génétique et dépistage familial ^{(10), (40)}

La recherche de mutation du gène RET doit être entreprise devant tout cas de CMT (cas index) même en l'absence d'antécédents familiaux. La mise en évidence d'une mutation germinale chez le cas index pose le diagnostic de CMT familial, et impose sa recherche chez tous les apparentés au premier degré. L'enquête familiale débutera en dressant un arbre généalogique de la famille à partir du cas index.

Le dépistage des sujets prédisposés est réalisé par recherche directe de mutation sur l'ADN, cela se fait en ambulatoire sur une simple prise de sang après consentement éclairé. L'étude est réalisée sur ADN leucocytaire. La recherche de mutation doit être faite au niveau des sept exons où des mutations ont été décrites à savoir les exons: 8-10-11-13-14-15 et 16. Le résultat doit être confirmé par un second prélèvement. À l'issue de ces deux analyses génétiques, deux situations sont possibles:

- Les sujets dépistés génétiquement non porteurs de mutation du gène RET qui seront dispensés de surveillance et de prise en charge
- Et les apparentés porteurs de mutation du gène RET, qui du fait de la forte pénétrance de la maladie, vont développer des néoplasmes et devront bénéficier, quel que soit leur âge d'une surveillance, d'investigations et d'une prise en charge thérapeutique adéquate et précoce.

II-5-2-3 Mutations somatiques du gène RET

Dans 40 à 50% des formes sporadiques de CMT, des mutations somatiques sont identifiées sur le codon 918 du proto-oncogène RET et plus rarement dans d'autres codons, entre autres: 609, 611, 618, 620, 630, et 634 ⁽³⁵⁾. En cas de mutation somatique du codon 918, le CMT est diagnostiqué à un stade avancé, avec risque de rechute et de maladie résiduelle en post opératoire, de même le taux de survie à long terme est réduit par rapport au CMT sans mutation somatique ^{(67), (68), (69)}.

II-6- Aspects anatomo-pathologiques**II-6-1- Histologie du CMT**

Le CMT est d'un polymorphisme tel qu'il reste parfois de diagnostic difficile. Il ne se manifeste pas toujours comme une tumeur maligne manifestation invasive, 10% des CMT sont des nodules assez bien limités mais le plus souvent sans capsule, les vésicules encloses dans la tumeur vont faussement l'apparenter à une tumeur vésiculaire et le diagnostic de CMT sera manqué ⁽⁷⁰⁾.

II-6-1-1- Forme commune**II-6-1-1-1- Cellules**

Les cellules du CMT sont de toutes sortes: rondes [figure 6], fusiformes [figure 7], petites, grandes, polygonales, plasmocytoides, à cytoplasme gris ou clair voire granuleux éosinophile, parfois à cellules oxyphiles avec noyau à nucléole dominant et parfois squameuses. C'est la bigarrure des éléments qui doit faire évoquer le diagnostic.

II-6-1-1-2- Architecture

Comme pour les cellules, l'architecture est polymorphe avec aspect: solide, trabéculaire, alvéolaire, folliculaire ou pseudo papillaire [figure 8], glandulaire [figure 9] plus rarement l'architecture peut être angiosarcomateuse [figure 10], ou de type paragangliome^{(35),(71)}.

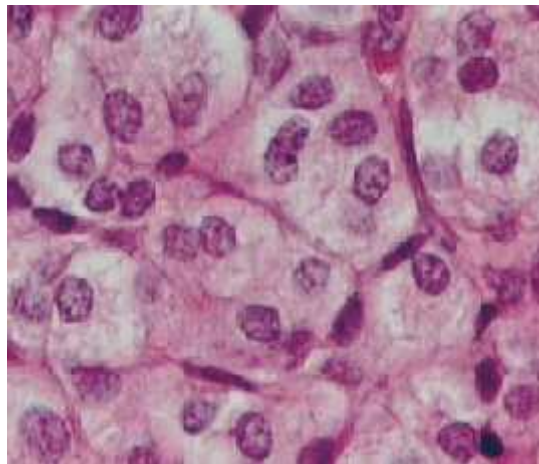


Figure 6- CMT avec cellules rondes, cytoplasme large et chromatine finement motté (coloration HES)⁽³⁵⁾

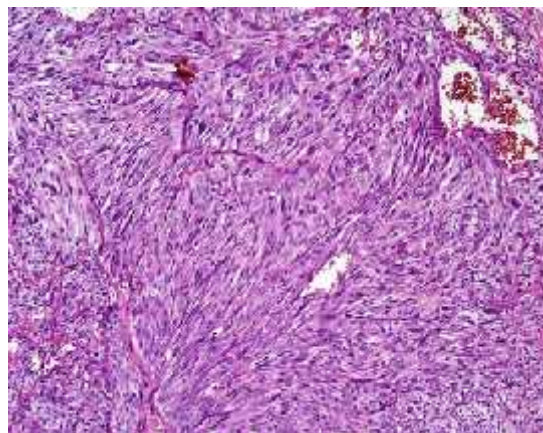


Figure 7- CMT à cellules fusiforme prêtant à confusion avec un carcinome anaplasique (HESx100)⁽⁷¹⁾

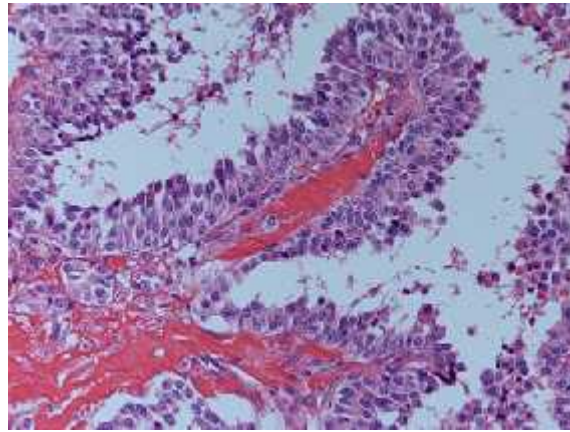


Figure 8- Aspect pseudo papillaire d'un CMT sporadique (HESx200) ⁽⁷¹⁾

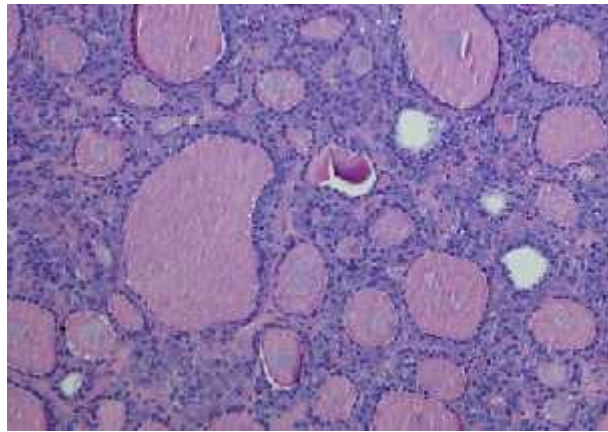


Figure 9- Aspect glandulaire d'un CMT (HESx100) ⁽⁷¹⁾

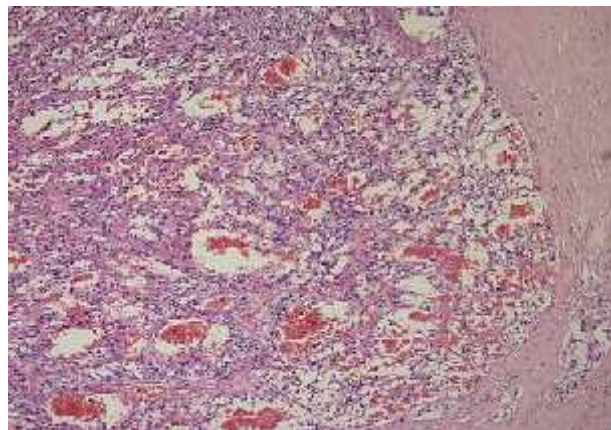


Figure 10- CMT dans sa variante angioplasmocytoïde (HESx100) ⁽⁷¹⁾

II-6-1-1-3- Stroma

Comme dans la première description du CMT faite par Horn en 1951 sur 7 cas de cancers thyroïdiens ⁽²⁾ et quelques années plus tard par Hazard sur 21 observations ⁽⁴⁾, le stroma du CMT est particulièrement amyloïde [figure 11], cet aspect est absent dans 25% des cas ^{(12), (72), (73), (74)}. Le stroma peut être hyalin masquant les cellules tumorales aboutissant à un aspect « noyé ». Il peut renfermer de petites calcifications feuilletées de type calcosphérites. La nécrose peu fréquente est un élément péjoratif ⁽³²⁾.

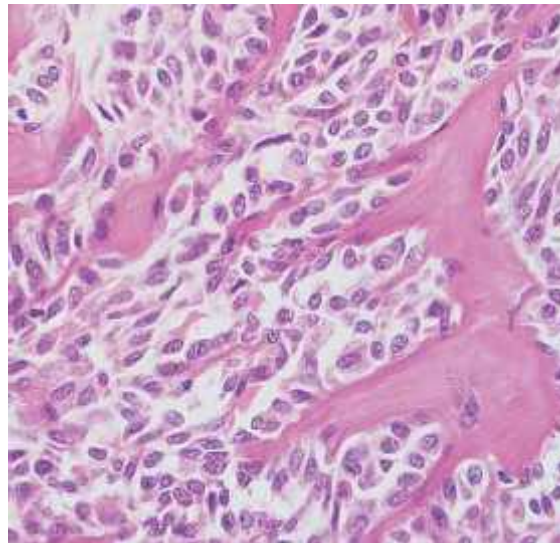


Figure 11- Coupe histologique montrant les dépôts amyloïdes caractéristiques

II-6-1-2- Particularités des formes mixtes ⁽²⁴⁾

Cette entité est définie dans la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 comme des tumeurs à double composante: vésiculaire avec immunomarquage positif à la thyroglobuline (Tg+) et médullaire avec immunomarquage positif à la calcitonine (CT+) ⁽³⁵⁾, parfois on retrouve une forme papillo-médullaire où la composante vésiculaire est représentée par une composante de type carcinome papillaire.

Avant de porter le diagnostic de cancer mixte, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas de cellules thyroïdiennes normales, résiduelles encloses dans la tumeur, il est parfois impossible de répondre à cette interrogation en dehors d'une image mixte au sein d'une localisation métastatique.

Chacun des cancers évolue pour son propre compte, le suivi doit se faire de façon distincte. L'évolution est souvent conditionnée par le CMT ^{(32), (35)}.

II-6-1-3- Particularités des formes familiales

Tout individu porteur de CMT, quelle que soit sa taille, peut être un cas index d'une forme familiale.

Outre les enquêtes génétiques pour l'affirmer, l'anatomopathologiste dès l'examen de la pièce, peut orienter vers un CMT génétiquement déterminé s'il existe au niveau de la tumeur les particularités suivantes: la bilatéralité et/ou l'hyperplasie des cellules C (HCC) associée.

II-6-1-3-1- Bilatéralité

La bilatéralité permet de classer 93% des formes familiales. La première localisation est retrouvée en général à la jonction tiers moyen- tiers supérieur du lobe dans la zone des cellules C, la deuxième localisation est située dans le lobe controlatéral et peut être jusqu'à dix fois plus petite que la première. Elle peut être absente, ou il peut exister au moins une HCC.

Il peut arriver qu'il n'y ait dans l'autre lobe ni HCC ni autre tumeur, ceci a été décrit dans des mutations du codon 634 ^{(32), (35)}.

II-6-1-3-2- Hyperplasie des cellules C (HCC)

L'HCC correspond à une augmentation du nombre de cellules C intra-thyroïdiennes immuno marquées positivement à la CT, elle est facilement identifiable quand elle est floride et plus difficilement lorsqu'elle est discrète.

À l'état normal, il y aurait de 2 à 10 cellules C par champ à faible grossissement, ceci varie en fonction de l'âge et du sexe. On parle d'HCC en cas de:

- Présence à faible grossissement, dans les zones de plus grande densité, 50 cellules C par champ, ou trois champs de plus de 50 cellules C au grossissement x 100 ⁽⁷⁵⁾;
- Présence de plus de 40 cellules C /cm² ^{(76), (35)}.

Certaines HCC nodulaires peuvent prêter à confusion avec un micro CMT débutant.

II-6-1-3-2-1- HCC néoplasique versus HCC physiologique

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition d'une HCC sont fonction du contexte clinique. On distingue deux entités très différentes: l'HCC « néoplasique » et l'HCC réactionnelle ou « physiologique ».

Depuis 1973, l'HCC est décrite comme étape préalable au CMT dans les formes familiales, c'est l'HCC « néoplasique » génétiquement déterminée ^{(77), (78)}. Elle est d'abord focale [figure 12], puis diffuse au niveau du follicule thyroïdien de sorte à le cerner, pour devenir nodulaire [figure 13]. Ces foyers se cancérisent progressivement pour former un CMT multifocal à

petits foyers qui confluent par la suite en une même et seule tumeur. L'HCC « néoplasique » est facilement identifiable par les colorations standards ^{(78), (79)}.

À l'inverse, certains travaux ont montré que l'HCC n'est ni spécifique ni constante dans les CMT familiaux ^{(80), (81), (82), (83)}. De même, une HCC sporadique même d'allure néoplasique ne permet pas de prédire le statut génétique du patient. Elle est donc à interpréter avec précaution.

La deuxième entité d'HCC dite « physiologique » ou « réactionnelle » peut se voir dans plusieurs situations, notamment au cours des hyperparathyroïdies avec hypercalcémie, de l'insuffisance rénale, des thyroïdites auto-immunes, des cancers différenciés de la thyroïde et après prise médicamenteuse (cimétidine) ^{(35), (73), (78), (84)}. Cette HCC est en règle générale non identifiable par les colorations standards et ne présente pas d'atypies cytologiques ^{(78), (79)}.

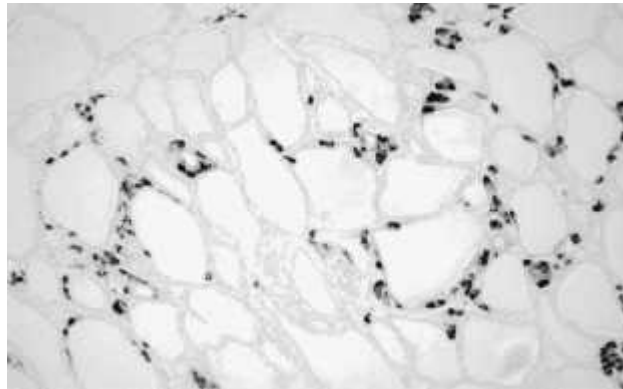


Figure 12- HCC focale, immunomarquage à la CT (grossissement x100) ⁽⁸⁰⁾

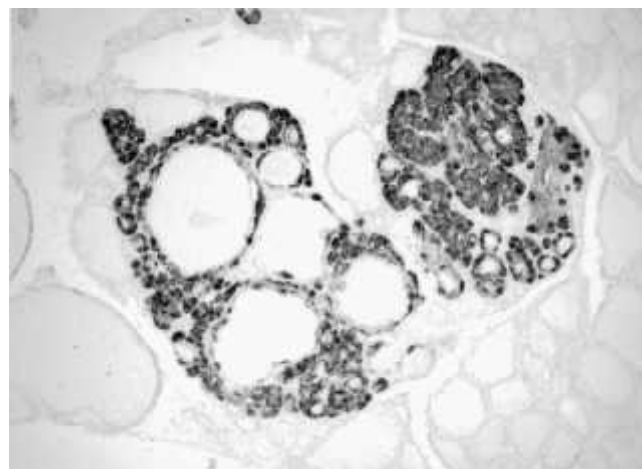


Figure 13- HCC diffuse à gauche et nodulaire à droite, immunomarquage à la CT (grossissement x100) ⁽⁸⁰⁾

II-6-1-4- Micro cancer médullaire de la thyroïde

Découvert soit du fait d'un dépistage génétique, soit d'une anomalie biologique de la CT avec ou sans test à la penta gastrine, soit découvert fortuitement lors de l'examen histologique d'un lobe thyroïdien ou d'une thyroïdectomie effectuée pour une autre pathologie ⁽³²⁾. C'est un cancer de moins de 10 mm de grand axe dont la fréquence est en augmentation du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et de la généralisation du dosage de la CT dans la pathologie nodulaire thyroïdienne.

Le diagnostic de micro-CMT est difficile, il se fait lorsqu'il existe une rupture de la basale vésiculaire ⁽⁷⁵⁾ voire une production de fibrose ou substance amyloïde écartant les éléments tumoraux. Dans certains cas, la lésion est nodulaire et difficile à distinguer d'une HCC nodulaire ^{(35), (75)}.

La présence de métastases ganglionnaires n'est pas exceptionnelle, elles sont présentes dans 20 à 30% des cas de micro CMT ^{(35), (37)}. Des métastases à distance ont également été rapportées dans certaines séries ^{(80), (85), (86)}.

II-6-2- Immuno histochimie du CMT

Le diagnostic de CMT doit toujours être validé par un immuno-marquage sur coupes histologiques [figure15], mettant en évidence des marqueurs de type neuroendocrine. La combinaison de trois marqueurs: CT, chromogranine A et coloration de Grimelius, (en l'absence d'immunomarquage positif à la Tg) permet de poser le diagnostic si au moins deux des trois marqueurs sont positifs dans plus de 1% des cellules ⁽³²⁾.

L'ACE est exprimé par le CMT mais ne peut être utilisé seul pour le diagnostic car il est positif dans certaines tumeurs vésiculaires à cellules oxyphiles et plusieurs tumeurs extra thyroïdiennes.

Le CMT exprime d'autres marqueurs neuroendocrines comme la synaptophysine et de nombreux peptides tels que: somatostatine, sérotonine, gastrine, bombésine, Calcitonin-gene related peptide (CGRP).

Un immunomarquage négatif à la CT et positif à d'autres marqueurs neuroendocrines est suggestif de métastase intra thyroïdienne de tumeur neuroendocrine (gastro-intestinale ou pulmonaire), d'un adénome parathyroïdien développé dans la thyroïde ou d'un paragangliome intra thyroïdien ⁽⁷¹⁾.

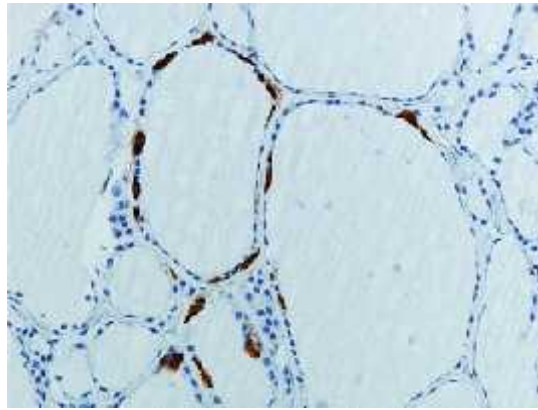


Figure 14- Aspect immuno histochimique d'un parenchyme thyroïdien normal, marquage des cellules C à la CT (grossissement x200) (71)

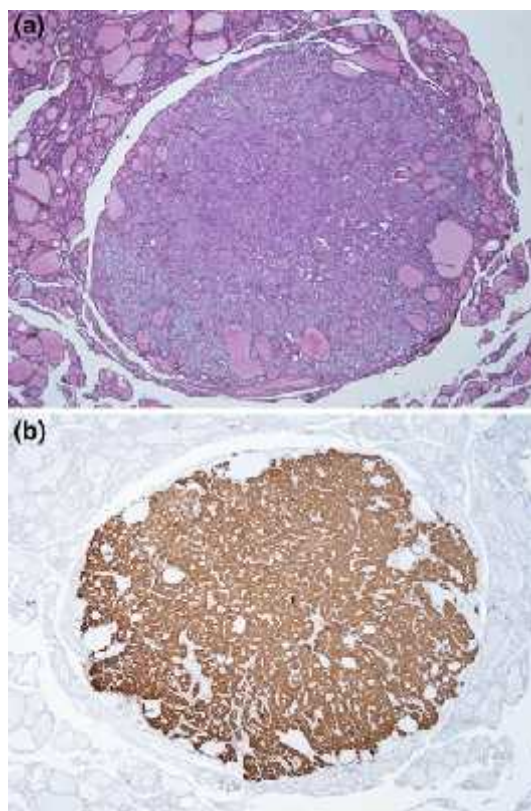


Figure 15- CMT familial NEM 2a de 3mm (71)

a- Coloration HESx50

b- Même tumeur, immunomarquage à la CT

II-6-3- Diagnostic différentiel du CMT

Le CMT peut être confondu avec un adénome thyroïdien trabéculaire, un adénome trabéculohyalinisant, un carcinome vésiculaire à cellules claires ou oxyphiles, un carcinome insulaire et une métastase intra thyroïdienne. L'immunomarquage permet de rétablir le diagnostic dans la majorité des cas (32).

II-7- Aspects thérapeutiques

II-7-1- Chirurgie

II-7-1-1- Chirurgie des CMT avérés (cas index)

Le seul traitement efficace du CMT est incontestablement chirurgical, il est important de confier le patient à une équipe entraînée car la qualité du geste initial conditionne le pronostic. L'intervention n'est envisagée qu'après avoir éliminé un phéochromocytome, même dans les cas à priori sporadiques.

Le geste consiste en une thyroïdectomie totale associé à un curage ganglionnaire. Le rationnel de l'ablation complète de la thyroïde est basé sur la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30% des cas des formes sporadiques ^{(35), (87)}.

Le curage ganglionnaire doit inclure les compartiments centraux s'étendant du dôme aortique à l'os hyoïde et de plus en plus les compartiments controlatéraux de la région jugulo-carotidienne car la fréquence de l'envahissement ganglionnaire varie de 54 à 75% dans le CMT de diagnostic clinique ^{(10), (14), (35)}.

Pour le micro CMT, l'envahissement des chaînes ganglionnaires ipsilatérales est aussi fréquent que l'atteinte du compartiment central, et l'envahissement controlatéral peut être retrouvé dans 20% des cas ⁽¹⁰⁾, de ce fait, une thyroïdectomie totale avec au minimum un curage ganglionnaire central est préconisée.

Cette attitude permet d'éviter la morbidité induite par une ré-intervention.

La reprise pour curage ganglionnaire après chirurgie initiale d'un micro CMT doit être réservée aux CMT familiaux, bilatéraux ou devant l'absence d'une guérison biologique ^{(10), (87)}.

II-7-1-2- Chirurgie de maladie résiduelle et/ou de récidive

Elle est discutée au cas par cas, et indiquée si la chirurgie initiale a été incomplète (thyroïdectomie incomplète et /ou chirurgie ganglionnaire inadéquate) avec un taux de CT post opératoire > 100 pg/mL. La sternotomie est discutée en cas d'adénopathies médiastinales ^{(10), (88)}.

Les résultats d'une reprise chirurgicale restent décevants puisque la normalisation de la CT est obtenue dans moins de 30% des cas et la réduction du taux dans 40 à 70% des cas ^{(10), (88)}.

En cas de présence de métastases à distance, la reprise chirurgicale cervicale n'est plus indiquée, de même qu'en cas d'hypercalcitoninémie résiduelle avec chirurgie initiale adéquate

et absence de métastases localisables, d'autres options thérapeutiques sont dès lors envisagées (10), (35).

II-7-1-3- Chirurgie prophylactique en cas de CMT familial

La chirurgie prophylactique est proposée aux sujets génétiquement prédisposés avec mutation RET confirmée. L'âge et le geste ont fait l'objet de plusieurs recommandations (35).

Afin de déterminer l'âge de la chirurgie, une stratification du risque a été proposée en fonction du type de mutation du gène RET, notamment par le GTE et plus récemment par l'American Thyroid Association (ATA), trois niveaux de risque ont été déterminés:

- Catégorie à très haut risque: incluant les patients NEM 2b avec mutation des codons 918 ou 883, la thyroïdectomie totale est proposée aux premiers mois de vie avant un an (46), (89), (90)
- Catégorie à haut risque: incluant les patients NEM 2a entre autres avec mutation du codon 634, la thyroïdectomie est réalisée avant 5 ans (46), (89)
- Catégorie à risque modéré: incluant les familles avec mutations des exons 10, 13, 14,15, ou la thyroïdectomie est proposée en fonction de la clinique, de l'échographie cervicale et du taux de CT (entre 20 et 40 pg/mL) (89)

Le curage ganglionnaire central est réalisé de principe dans les NEM 2b. Dans les NEM 2a, lorsque le taux de CT est < 40 pg/mL, avec un nodule thyroïdien < 5 mm sans adénopathies à l'échographie cervicale, la thyroïdectomie totale sans curage est suffisante, sinon les recommandations du curage rejoignent celles du CMT sporadique (89).

II-7-1-4- Traitement des endocrinopathies associées

II-7-1-4-1- Phéochromocytome

La recherche d'un phéochromocytome est indiquée dès l'âge de 11 ans pour la catégorie à très haut risque et dès 16 ans pour la catégorie de patients à haut risque (40), dès que la preuve biologique de son existence est apportée, une surrenalectomie bilatérale est indiquée en cas de phéochromocytome bilatéral et uni ou bilatérale en cas de phéochromocytome unilatéral, ceci en prenant en considération la fréquence de la bilatéralité (50 à 70% sur une période de 10 ans) et le risque de survenue d'insuffisance surrénalienne post opératoire (40), (89). Lorsqu'il existe, la prise en charge du phéochromocytome doit précéder celle du CMT.

II-7-1-4-2- Hyperparathyroïdie

La survenue d'hyperparathyroïdie doit être recherchée dans la catégorie de patients à haut risque et à risque modéré ⁽⁴⁰⁾.

Les 4 glandes doivent être explorées durant la thyroïdectomie, seules les glandes pathologiques doivent être réséquées avec monitoring de la PTH en per opératoire. Si l'hyperparathyroïdie se développe après thyroïdectomie, un diagnostic de localisation s'impose avant d'envisager un traitement chirurgical. En cas d'atteinte des 4 glandes une résection complète avec réimplantation d'une partie de glande au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien ou au niveau de l'avant-bras est envisagée ^{(40), (89)}.

II-7-2- Autres traitements du CMT**II-7-2-1- Radiothérapie**

La radiothérapie externe cervico- médiastinale est indiquée dans les CMT avec reliquat tumoral loco régional non accessible à la chirurgie ou en cas de persistance d'un taux de CT élevé après une chirurgie macroscopiquement complète et absence de métastases à distance ^{(14), (21), (35), (90)}.

La radiothérapie est également recommandée en cas de métastases osseuses symptomatiques non opérables en association avec les biphosphonates et en cas de métastases cérébrales ^{(21), (89)}.

La technique recommandée est d'administrer 50 grays (Gy) en 25 séances de 2 Gy étalées sur 5 semaines avec un surdosage de 5 à 10 Gy sur les masses palpables ^{(35), (21)}.

La radiothérapie métabolique à l'iode 131 n'a aucun intérêt dans le CMT pur du fait que les cellules C ne fixent pas l'iode.

L'utilisation du mono-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) couplé à l'iode 131 a soulevé de l'intérêt étant donné la capacité de certains CMT à fixer la MIBG mais les résultats restent décevants dans l'ensemble ^{(35), (46), (89), (90)}.

L'Octréotide marqué à l'indium 111 ou l'yttrium 90 a été proposé, seuls 29% des patients ont eu une diminution du taux de CT au prix d'une toxicité rénale et hématologique non négligeable ^{(35), (46), (89), (90), (91)}.

Enfin des techniques de radio-immunothérapie ont été développées pour le traitement des CMT métastatiques évolutifs, elles nécessitent la perfusion d'anticorps monoclonaux bispécifiques anti- ACE et anti acide diéthylène-triamine- penta-acétique-indium (DTPA) radio marqué à l'iode 131. Ces molécules donnent des résultats intéressants mais l'expérience

clinique reste modeste et les effets secondaires hématologiques non négligeables ^{(21), (35), (46), (92)}.

II-7-2-2- Chimiothérapie

La chimiothérapie cytotoxique n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement du CMT métastatique.

La doxorubicine utilisée seule entraîne des réponses tumorales partielles et transitoires inférieures à 20% ^{(21), (35), (46), (89)}, son association à la cisplatine n'a pas amélioré les résultats au prix d'une toxicité plus importante ^{(35), (90)}.

D'autres agents ont été utilisés seuls ou en association comme le 5 fluorouracile, la dacarbazine, la streptozocine, le cyclophosphamide et la vincristine avec des taux de réponses similaires ^{(21), (35), (89), (93), (94)}.

Les taxanes, la gemcitabine et l'irinotecan n'ont pas été testés dans de larges séries de patients porteurs de CMT ⁽⁸⁹⁾.

En définitif, la chimiothérapie n'est pas une thérapie recommandée en première ligne et n'est indiquée qu'en cas de métastases multiples évolutives échappant à la chirurgie et doit être discuté au cas par cas.

II-7-2-3- Thérapie ciblée

Le rationnel de la thérapie ciblée en oncologie repose sur l'existence d'altérations bien identifiées des voies de signalisation et de transduction du signal dans la cellule cancéreuse dont celle de l'angiogénèse tumorale, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Les CMT présentent des caractéristiques qui peuvent justifier d'une telle approche avec des mutations germinales ou somatiques du gène RET. Ces mutations gain de fonction conduisent à l'auto-activation du récepteur tyrosine-kinase RET, ce qui déclenche une activation des MAP kinases (Mitogen- activated protein). Par ailleurs, le CMT présente un niveau d'expression élevé du Vascular endothélial growth factor (VEGF) ⁽²¹⁾.

D'autres voies de signalisation peuvent être activées dans le CMT notamment celle du phosphatidylinositol-3 kinase/ Akt (PI3K/Akt) et celle du Janus-activated kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) ayant pour conséquence une auto-activation du récepteur ⁽⁹¹⁾.

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinases ont été testé dans le CMT tels que: l'imatinib, l'axitinib, le pazopanib, le motésanib, le lenvatinib, le sorafénib, le sunitinib, le vandétanib et

le cabozantinib dans des études phase 1 et 2, les études phases 3 n'ont été réalisées que pour les deux dernières molécules.

Le vandétanib inhibant les récepteurs VEGF, RET et le récepteur de l'endothelial growth factor (EGFR) a été évalué dans un essai multicentrique international incluant 331 patients randomisés en 2 groupes recevant 300 mg/j de vandétanib ou du placebo. La survie sans progression est de 30,5 mois dans le groupe traité contre 19,3 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse partielle est de 45% avec une durée moyenne de 22 mois ^{(89), (90), (81), (95), (96)}.

Le cabozantinib inhibant les récepteurs RET, VEGF et C-met, a également été évalué dans un essai phase 3 incluant 330 patients présentant un CMT métastatique et randomisés en 2 groupes recevant soit du cabozantinib 140 mg/j soit du placebo. La survie sans progression est estimée à 11,2 mois versus 4 mois à la faveur du cabozantinib quel que soit le profil génétique, le taux de réponse partielle est de 28% ^{(89), (91), (95), (96)}.

Cette efficacité est obtenue au prix d'effets secondaires, parfois graves, entre autres dermatologiques, gastro-intestinaux et cardiovasculaires.

Au terme de ces deux essais phase 3, le vandétanib et le cabozantinib ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'agence européenne du médicament (EMA) et ont eu l'AMM dans le traitement du CMT localement avancé non réséquant ou métastatique évolutif et symptomatique ^{(89), (91), (96)}. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) préconise l'utilisation de ces deux molécules dans le traitement du CMT évolutif non opérable, sans oublier le sorafénib et le sunitinib dont l'efficacité a été démontrée dans quelques études et dans certains cas de CMT (porteur de la mutation RET V804M) ⁽⁹¹⁾.

Ainsi, l'effet anti tumoral des inhibiteurs tyrosine-kinase est nettement supérieur à celui de la chimiothérapie classique. Cependant les études menées n'ont pas complètement répondu à certaines questions qui demeurent posées notamment celle des facteurs prédictifs de réponse, leur utilisation dans la population pédiatrique, la durée du traitement et la détermination de la dose minimale efficace ⁽⁹⁶⁾.

II-8- Surveillance post-opératoire du CMT

Il est admis que le dosage de la CT au 8^{ème} jour postopératoire permet d'avoir une première appréciation de l'acte chirurgical. Le dosage de l'ACE et le test à la pentagastrine sont préconisés vers la 6^{ème} semaine ^{(14), (35), (40)}, cependant le problème actuel de non disponibilité de la pentagastrine rend sa réalisation systématique difficile.

Les patients sont suivis tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années avec un dosage de CT et d'ACE, pour ceux ayant des taux dans les normes, une surveillance annuelle des marqueurs tumoraux et de la TSH est suffisante ^{(46), (89)}.

Pour les patients non guéris par la chirurgie, le suivi dépendra du taux de CT ^{(46), (89)}:

- Pour un taux de CT <150 pg/mL, il est souvent difficile de localiser les lésions tumorales, cependant une échographie cervicale sera réalisée, en cas de normalité une surveillance annuelle est maintenue;
- Pour un taux de CT >150 pg/mL +/- ACE élevé, un bilan d'extension est réalisé à la recherche de localisations secondaires, en cas de négativité, les examens sont répétés tous les 6 à 12 mois voire moins en fonction du temps de doublement de la CT ⁽⁸⁹⁾.

Pour la détection de localisations métastatiques, les examens les plus performants par site sont l'échographie cervicale, le scanner pour le poumon et le médiastin, l'IRM pour le foie, la scintigraphie osseuse et l'IRM pour l'os, le PET-scan ne trouve pas sa place dans le bilan d'extension du CMT car peu performant ^{(35), (97)}.

La recherche d'endocrinopathies associées (phéochromocytome et hyperparathyroïdie) doit se faire de façon annuelle par un dosage de la calcémie, PTH et métanéphrines urinaires sauf en cas de CMT sporadique (enquête génétique négative) ^{(14), (35), (40), (89)}.

II-9- Pronostic du CMT

Le pronostic du CMT est moins bon que celui des cancers papillaires et vésiculaires ^{(14), (28), (98)}, il est responsable de 13 à 17% de mortalité. Les chiffres de survie se sont nettement améliorés ces dernières années du fait d'une meilleure connaissance de la maladie, du dépistage systématique, de l'accessibilité du dosage de CT et de l'amélioration de la prise en charge chirurgicale.

La survie globale du CMT (tous stades confondus) est de 61 à 76% ^{(99), (100)}, le stade anatomo-clinique conditionne l'issue de la maladie puisque la guérison biologique est obtenue chez 98% des patients sans métastases ganglionnaires et chez seulement 33 à 50% des patients avec localisations secondaires ganglionnaires ^{(10), (101), (102)}.

Le taux de CT préopératoire est corrélé à la taille de la tumeur et est un facteur de bon pronostic s'il est faible (< 50 pg/mL), cependant les taux élevés ne prédisent pas de l'absence de normalisation post opératoire ^{(35), (103)}.

D'autres facteurs pronostics ont été identifiés en analyse univariée tels que l'âge, le sexe, la qualité de la chirurgie initiale et la normalisation de la CT en post opératoire. Les taux de survie à 5 et 10 ans sont respectivement de 80% et 70 % pour les patients non guéris et de 98% et 95 % pour les patients guéris biologiquement ^{(10), (35), (87), (100), (104)}. En analyse multivariée, seul l'âge et le stade tumoral ressortent comme facteurs prédictifs indépendants ^{(14), (35), (105)}.

En post opératoire, le temps de doublement de la CT et le temps de doublement de l'ACE sont d'importants facteurs pronostiques de survie ^{(106), (107), (108), (109)}. Pour un temps de doublement de la CT inférieur à 6 mois, la survie à 5 et 10 ans est de 25% et 8% respectivement, s'il est supérieur à 2 ans la survie est nettement améliorée ⁽¹⁰⁶⁾. L'élévation de l'ACE est, par ailleurs, un marqueur d'agressivité tumorale.

CHAPITRE III
LA CALCITONINE

III-1- Structure, synthèse et rôle physiologique

La CT mature est une hormone peptidique monocaténaire de 32 acides aminés (AA) avec un pont disulfure en position 1-7 [figure16]. Son précurseur, la pré-procalcitonine (141 AA) donne naissance à la procalcitonine (116 AA) qui se clive en Katalcalcine et calcitonine immature de 33 AA. Cette dernière devient mature après perte d'une glycine^{(14), (27), (35), (52), (89)}. Son rôle de marqueur tumoral est décrit dès 1968 par Milhaud et al^{(5), (32), (52)}.

La CT est produite par les cellules C thyroïdiennes et celles parsemées dans les parathyroïdes, le thymus, les poumons, l'intestin grêle, la vessie et le foie⁽²⁶⁾. Son rôle physiologique n'est que partiellement connu. Elle possède une action hypocalcémiante et hypophosphorémiante. Cependant, son rôle est minime sur l'homéostasie phosphocalcique. C'est ce qui explique l'absence d'hypocalcémie dans le CMT^{(14), (27), (110)}.

La CT mature a également, une activité sur le système nerveux central, la fonction respiratoire, l'appareil gastro-intestinal, le système reproductif et le rein. Sa sécrétion est potentiellement régulée par les concentrations plasmatiques de calcium et de gastrine⁽²⁷⁾.

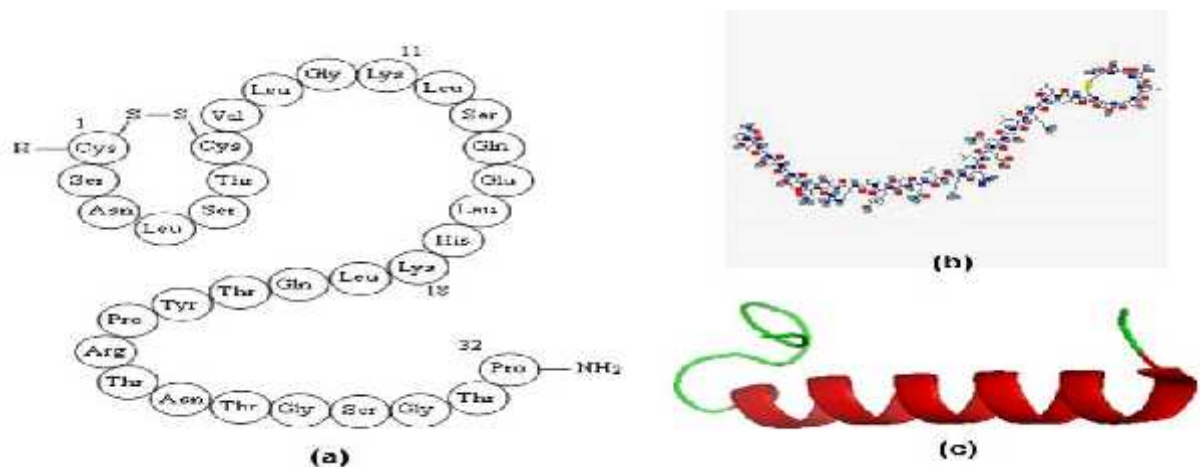


Figure 16- Structure de la Calcitonine mature⁽²²⁾

III-2- Gène de la Calcitonine

Situé sur le bras court du chromosome 11, le gène de la calcitonine- I (CALC-I) code pour la calcitonine mature et le CGRP. Il est composé de 6 exons. Les 3 premiers sont communs aux deux précurseurs, l'exon 4 est spécifique à la CT et les exons 5 et 6 sont propres au CGRP^{(14), (35), (52)} [figure 17].

La maturation post-transcriptionnelle des ARN est soumise à un phénomène d'épissage alternatif, tissu dépendant avec codage préférentiel pour la CT dans les cellules thyroïdiennes et pour le CGRP dans le tissu nerveux ^{(14), (35), (52)}.

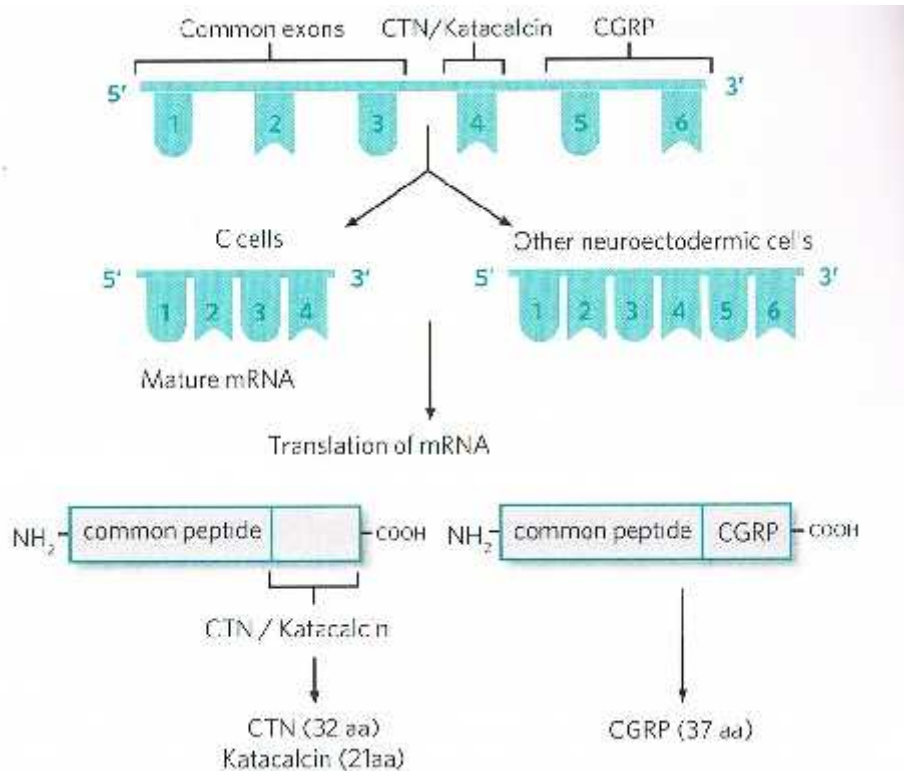


Figure 17- Gène de la Calcitonine et synthèse de la CT ⁽⁸⁹⁾

La tumourisation des cellules C s'accompagne d'une modification des voies d'expression du gène CALC-1 avec diminution relative de la synthèse de CT et une augmentation de celle du CGRP.

Le taux de CGRP peut être très élevé dans les CMT évolutifs sans intérêt pratique majeur, de plus il ne répond pas aux sécrétagogues de la CT. Il n'a donc pas d'intérêt dans le diagnostic des formes précoces de la maladie. Les autres produits d'expression du gène CALC-I n'apportent rien de plus par rapport à la CT qui demeure le principal marqueur tumoral du CMT ^{(32), (52)}.

III-3- Dosage de la Calcitonine

III-3-1- Calcitoninémie de base

III-3-1-1- Prélèvement

Le dosage de la CT se fait sur sérum à jeun afin d'éviter l'effet de l'hypergastrinémie secondaire à la prise alimentaire. Le prélèvement doit être congelé immédiatement à -20 voire à -40°C du fait de l'instabilité de l'hormone. Il existe un risque de dégradation de plus de 50% de la protéine à température ambiante et de 35% à 4°C. La calcitonine peut supporter 3 à 4 cycles de congélation/ décongélation ^{(27), (111), (112)}.

III-3-1-2- Dosage

Les méthodes de dosage radio-immunologique (RIA) utilisant des anticorps polyclonaux ne sont plus d'actualité car peu spécifiques. Elles ne permettent pas de distinguer la CT mature des peptides précurseurs telle que la procalcitonine (PCT) qui peut être élevée dans d'autres circonstances pathologiques, entre autres le sepsis ^{(14), (27), (35), (112)}. Le rapport PCT/CT est plus intéressant car considéré comme facteur pronostic du CMT ⁽¹¹³⁾.

La méthode de dosage actuellement utilisée est la méthode immunométrique (immuno-radiometric assay [IRMA], immuno chemiluminometric assay [CMIA]... qui reconnaît uniquement la calcitonine mature. Elle a pour principe l'utilisation de 2 anticorps monoclonaux, le premier dit de capture est fixé sur un support solide (tube) et le second dit de révélation porte un marqueur qui peut être isotopique (¹²⁵iode), enzymatique ou luminescent ^{(14), (27), (52), (112)}.

La trousse de dosage immuno radiométrique (IRMA) a toujours servi de référence en France au sein du groupe d'étude des tumeurs à calcitonine et NEM 2 (GETC) puis par la suite au sein du GTE. Il s'agit de la trousse ELSA hCT-Cis bio industrie qui s'est améliorée par la suite laissant place à une trousse plus performante du même fabricant (IRMA hCT Cis Bio International) dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau I: Caractéristiques de la trousse de dosage de la CT

Caractéristiques	CISBIO International Bio assays IRMA-HCT
Principe	Méthode IRMA « type Sandwich »
Ac monoclonaux	- Tubes revêtus d'Ac monoclonaux anti- hCT - Ac monoclonaux anti-hCT radiomarqués à I^{125} iode
Contrôle	11,6 ± 1,74 pg/mL
Calibrateurs	5 Calibrateurs: 7,9- 31 - 110- 710 - 1400
Plage de mesure	0 - 1530 pg/mL
Temps d'incubation	20 à 24 h à température ambiante (18-25°C)
Sensibilité analytique	1,5 pg/mL
Sensibilité fonctionnelle	4 pg/mL
Seuil de positivité	> 10 pg/mL

Pour le dosage de CT, les prélèvements sanguins sont réalisés:

- Sur tube sec, le matin, à jeun
- Centrifugés à 3500 tours/mn pendant 15 mn puis chauffés au bain-marie durant 30 mn à 56°C
- Aliquotés et congelés à -20°C

Au moment du dosage, les échantillons sont décongelés à température ambiante, ils peuvent supporter 3 à 4 cycles de congélation-décongélation.

Les dosages immunométriques peuvent être sujets au phénomène d'effet crochet à l'origine d'une sous-estimation de la CT, ceci est le résultat d'une saturation du système de dosage par une concentration réelle très élevée de CT. Cet artefact peut être évité par la réalisation d'une série de dilution du sérum avant dosage ^{(26), (89), (112), (114), (115), (116).}

Par ailleurs, les anticorps hétérophiles (anticorps humains anti animaux) présents chez 40% des sujets en bonne santé peuvent persister dans le sang plusieurs mois après exposition et être à l'origine de faux positifs en formant des ponts entre les anticorps de capture et de signal ^{(27), (89), (112), (117)}.

III-3-1-3-Valeurs de référence

La valeur normale de CT est habituellement inférieure à 10 pg/mL chez l'adulte, c'est la valeur retenue par le Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE) et établie avec les trousse ELSA et IRMA hCT Cis Bio International (trousse de référence) ^{(10), (14), (35), (103), (112)}. Cependant, les normes de CT peuvent varier en fonction des trousse de dosage ⁽¹⁰²⁾ et de ce

fait, il est important d'évaluer la CT avec la même technique chez un patient suivi pour un CMT.

La concentration de CT est physiologiquement plus importante chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 3 ans, elle est < 40 pg/mL pour les nourrissons de moins de 6 mois et <15 pg/mL entre 6 mois et 3 ans ^{(27), (112), (118), (119)}.

Le taux de CT doit être interprété en fonction du sexe, il est plus élevé chez l'homme du fait d'un contingent de cellules C plus important ^{(27), (112)}. Sur une série autopsique, une HCC est retrouvée chez 43% des hommes versus 15% des femmes ⁽⁷⁶⁾. La calcitoninémie est également influencé par l'âge, la consommation de tabac et par l'indice de masse corporelle (IMC), notamment chez l'homme ⁽¹⁰³⁾.

III-3-1-4- Interprétation des résultats

La prévalence de l'hypercalcitoninémie en pathologie nodulaire thyroïdienne est comprise entre 0,43 et 6,7% ⁽¹²⁰⁾. En dehors du CMT, les situations pourvoyeuses d'hypercalcitoninémie sont les tumeurs endocrines non thyroïdiennes (bronchiques et digestives), l'insuffisance rénale, la pseudo hypoparathyroïdie type1A, la thyroïdite auto-immune, le cancer thyroïdien différencié, la gastrite atrophique et la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton.

À l'exception de certaines tumeurs millimétriques, une CT basale inférieure à 10 pg/mL exclut la présence d'un CMT, alors qu'une CT supérieure ou égale à 100 pg/mL a une valeur prédictive positive (VPP) de CMT à 100% ⁽¹²¹⁾. Le problème se pose pour les valeurs intermédiaires.

Dans l'étude de Costante ⁽¹²²⁾, la VPP de la CT pour le diagnostic du CMT est de 8,3% pour des valeurs comprises entre 20 et 50 pg/mL, 25% pour des valeurs entre 50 et 100 pg/mL et de 100% pour les valeurs supérieurs à 100 pg/mL. Dans d'autres études, la VPP de la CT est de 100% pour des valeurs à 60 ou 64 pg/mL ^{(123), (124)}.

Pour une interprétation adéquate du taux de CT de base, il est important de prendre en considération le contexte clinique, les conditions de prélèvement et le type de dosage. Pour une analyse plus fine, l'interprétation des valeurs en fonction du sexe est conseillée. En effet, pour un taux de CT modéré, le risque de micro CMT est plus important chez la femme que chez l'homme ^{(112), (123)}.

Selon les recommandations de la société française d'endocrinologie (SFE), pour la prise en charge des nodules thyroïdiens ⁽¹²⁵⁾, un taux modérément élevé de CT (> 15 pg/mL chez la femme et 30 pg/mL chez l'homme) doit être contrôlé après 3 à 12 mois:

- Une chirurgie est envisagée si la valeur est supérieure à 50 pg/mL ou si une progression de 20% est constatée
- Une surveillance en cas de stabilité du taux de CT
- Un arrêt du suivi en cas de diminution du taux de CT

III-3-1-5- Indications du dosage de CT

Le dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne reste sujet à controverse. Il est largement proposé en Europe contrairement aux Etats-Unis et au Canada.

L'European Thyroid Association (ETA) en collaboration avec l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et L'Associazione Medici Endocrinologie Italiana (AME) préconisent actuellement le dosage de la CT en cas de suspicion clinique de CMT ou NEM 2 et /ou en cas d'histoire familiale, ou lorsque la cytoponction du nodule suggère un CMT et en préopératoire devant une thyroïde nodulaire ⁽¹²⁶⁾.

La SFE, afin d'accroître les chances de diagnostic et de prise en charge adéquate du CMT préconise un dosage de CT devant tout contexte héréditaire connu de CMT, une symptomatologie suggestive (flush et diarrhée), une suspicion cytologique ou échographique de malignité d'un nodule et de principe avant toute intervention pour goitre ou nodule. Le dosage de CT peut s'envisager plus largement lors de l'évaluation initiale d'un nodule thyroïdien sans être répété s'il est normal, pour les élévations modérées, la conduite à tenir est celle citée précédemment ⁽¹²⁵⁾.

Le consensus de l'ATA pour la prise en charge du CMT publié en 2015 ne fait pas de recommandation définitive sur le sujet du fait de l'avis divergent des experts et laisse l'appréciation aux cliniciens ⁽⁴⁶⁾.

Le dosage de la CT est également indiqué pour le suivi post opératoire du CMT, permettant ainsi d'apprécier la qualité du traitement et de détecter une maladie résiduelle ou une récurrence.

III-3-2- Tests de stimulation de la CT

Les tests de stimulation ont été proposés pour augmenter la sensibilité de la CT basale, plusieurs sécrétagogues sont utilisés.

III-3-2-1- Test à la pentagastrine (Pg)

Ce test est le plus répandu, notamment en Europe, pour le diagnostic du CMT. Il consiste en une injection intraveineuse lente (en 3 mn) de 0.5 µg/kg d'un analogue synthétique de la gastrine (pentagastrine - Peptavlon*) dilué dans du sérum physiologique, avec des prélèvements effectués avant injection, au moment de l'injection et à 3, 5 et 10 mn après injection. Sa tolérance est mauvaise, il est responsable d'effets secondaires très gênants (flush, nausées, hypotension, tachy ou bradycardie...). Il est contre-indiqué en cas d'hémorragie digestive récente, asthme et insuffisance coronaire. Le test est inutile si la CT de base est supérieure à 100 pg/mL ^{(10), (35), (40), (112)}.

Une réponse de CT sous stimulation inférieure à 10 pg/mL est considérée comme normale, un pic inférieur à 30 pg/mL est très peu en faveur d'un CMT (96% des témoins adultes sains), un pic entre 30 et 50 pg/mL peut se voir chez 4% des adultes sains, un pic entre 50 et 100 pg/mL est suspect de CMT mais peut se voir en cas d'autres pathologies thyroïdiennes et un pic supérieur à 100 pg/mL est en faveur d'un CMT ^{(10), (35), (40), (112)}.

Dans l'étude de Costante et al, la VPP du test à la Pg pour une valeur supérieure à 100 pg/mL n'est que de 40% ⁽¹²²⁾.

L'association de la CT de base et stimulée, s'avère plus sensible et plus spécifique pour le diagnostic du CMT. Une CT de base supérieure à 30 pg/mL et une CT stimulée supérieure à 200 pg/mL sont hautement prédictives de CMT avec une sensibilité de 90,5% et une spécificité de 80,6% ⁽¹²⁷⁾.

Ce test n'a jamais été disponible aux Etats Unis et au Canada et ne l'est plus en Europe. Certains auteurs remettent en question son intérêt en comparaison à la CT de base notamment, dans l'étude de Chambon et al, portant sur 2733 patients candidats à une thyroïdectomie où le test à la Pg n'a pas aidé au diagnostic préopératoire de CMT ⁽¹²³⁾.

Dans l'étude du GTE sur 170 patients apparentés porteurs d'une mutation RET âgés de 6 mois à 20 ans, chez lesquels les facteurs prédictifs conduisant à une thyroïdectomie étaient l'âge, la taille de la tumeur, la présence de ganglions métastatiques et surtout la CT de base, la CT sous Pg n'a rien apporté au diagnostic du CMT ^{(112), (128)}.

III-3-2-2- Test au calcium

Le test au calcium décrit depuis les années 70 ⁽¹²⁹⁾ est une alternative au test à la Pg. Il consiste en une injection de 2,5mg/kg de Gluconate de calcium 10% (10 mL/mn). Le pic de CT survient 2 min après injection. Chez le sujet normal, ce pic est plus important après

injection de calcium qu'après pentagastrine. Cette réponse diffère selon le sexe. Elle est plus importante chez l'homme ⁽¹³⁰⁾.

Colombo en 2012 retrouve, sur une série de 139 patients, une bonne corrélation entre le pic de CT sous Pg et le pic de CT sous calcium (injection de 25 mg/kg de gluconate de calcium dans cette étude). Pour le test au calcium, une CT stimulée > 184 pg/mL chez les femmes et > 1620 pg/mL chez les hommes est évocatrice de CMT ⁽¹³¹⁾.

Plus récemment, en 2014, Mian et al, dans une étude menée chez 91 patients a établi un seuil de CT de base et après test au calcium permettant d'identifier les CMT. Pour les femmes un taux de CT de base > 26 pg/mL et de CT stimulée > 79 pg/mL était évocateur de CMT, cependant chez les hommes, un taux de CT de base > 68 pg/mL et de CT stimulée > 544 pg/mL était en faveur de CMT. La VPP de la CT de base pour le diagnostic du CMT était aussi intéressante qu'après test au calcium remettant en cause l'intérêt de ce dernier ⁽¹³²⁾.

En définitif, bien que le test au calcium soit mieux toléré que le test à la Pg, les valeurs de référence sont moins claires et restent à établir de même que son intérêt.

III-3-2-3- Test à l'Oméprazole

Le test à l'Oméprazole consiste à administrer 20 mg 2 fois par jour d'Oméprazole pendant 4 jours avec prélèvement pour dosage de CT et de gastine avant le début de la prise, tous les jours du test vers 9h du matin et un dernier prélèvement le lendemain de la dernière prise du sécrétagogue ⁽¹³³⁾. C'est un test moins performant que le test à la Pg pour le diagnostic du CMT, il peut être proposé aux patients présentant des contre-indications à la Pg ^{(133), (134)}.

CHAPITRE IV

LA CYTOPONCTION THYROÏDIENNE

IV-1- Indications

La cytoponction est un examen de choix dans l'évaluation des nodules thyroïdiens et des adénopathies cervicales. Elle permet de préciser le caractère malin ou bénin des lésions et de guider la prise en charge ultérieure.

Le National Cancer Institute (NCI) préconise cet examen pour les nodules d'au moins 10 à 15 mm de grand axe, sauf s'il s'agit d'un kyste pur ou cloisonné sans composante solide. La cytoponction est également préconisée quelle que soit la taille du nodule s'il présente des signes échographiques évocateurs de malignité à savoir l'aspect hypo échogène, les limites mal définies, l'effraction capsulaire, l'hyper vascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante et la présence de micro calcifications ⁽¹³⁵⁾.

Le consensus de l'ATA 2015 pour la prise en charge des nodules thyroïdiens et des cancers différenciés, de même que l'Academy of Clinical Thyroidologists (ACT), la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) et l'AACE proposent des recommandations en fonction de l'aspect échographique des nodules notamment pour ceux mesurant 10 à 15 mm ⁽¹²⁵⁾, ⁽¹²⁶⁾, ⁽¹³⁶⁾. Un score de risque échographique: TIRADS (annexe 2) a été proposé afin d'éviter les cytoponctions abusives ⁽¹²⁵⁾, ⁽¹³⁷⁾, ⁽¹³⁸⁾.

Il est à noter que les experts de la SFE sont plus prudents et s'accordent à indiquer la cytoponction dans deux cas de figure: un contexte clinique à risque et un nodule à risque.

Le contexte clinique inclut, entre autres, les patients avec antécédents d'irradiation dans l'enfance, une histoire familiale de NEM 2 ou CMT, des antécédents personnels ou familiaux de polypose colique, maladie de Cowden ou de Mc Cune Albright, une CT basale élevée à deux reprises et un nodule accompagné d'adénopathie cervicale suspecte ⁽¹²⁵⁾.

Les nodules à risque sont les nodules durs, compressifs, augmentant de volume en peu de temps, cumulant au moins deux critères échographiques de suspicion de malignité ou repérés à l'occasion d'un 18FDG-TEP avec une zone d'hyper métabolisme focal ⁽¹²⁵⁾.

En plus de ces situations, la cytoponction est indiquée pour un nodule dominant supérieur à 20 mm au sein d'un GMN ⁽¹²⁵⁾.

La présence d'un ganglion cervical est un mode fréquent de révélation du nodule thyroïdien, son aspect échographique permet de prédire le caractère péjoratif du nodule. Est considéré comme suspect tout ganglion ayant un index de Steinkamp inférieur à 2 (rapport du plus grand sur le plus petit des 3 diamètres) ou ganglion ayant perdu son hile central avec une

vascularisation anarchique, mixte ou périphérique. Ce type de ganglion doit être ponctionné au même titre que le nodule ⁽¹²⁵⁾.

IV-2- Technique

La cytoponction est un examen simple, peu onéreux et peu invasif faisant appel à un cytologiste expérimenté afin d'éviter les prélèvements trop sanglants et ininterprétables. Elle peut être guidée par la palpation ou l'échographie si le nodule est inférieur à 10 mm, s'il est profond, s'il renferme une composante kystique > 25% ou si le nodule a déjà été ponctionné et que le prélèvement était non contributif ⁽¹²⁵⁾.

IV-2-1- Technique de prélèvement

La cytoponction est réalisée avec ou sans anesthésie locale en utilisant des aiguilles fines de 25 à 27 Gauge (0,4 à 0,6 mm) fixées ou non sur une seringue de 10 à 20 mL. Il n'est pas recommandé d'aspirer sauf si le prélèvement est liquidien, le matériel cellulaire se déplace dans l'aiguille par capillarité. Des mouvements de va et vient sont effectués, 2 à 5 passages/lésion sont nécessaires et chaque passage doit produire 1 à 2 lames ^{(125), (139)}.

En cas de gros nodule hétérogène, les passages doivent s'effectuer dans des zones différentes.

En cas de ponction écho guidée, l'aiguille ne doit pas passer à travers le gel car cela peut gêner l'interprétation ^{(125), (139)}.

Une ponction est dite satisfaisante lorsqu'elle comporte 5 à 6 placards avec plus de 10 cellules épithéliales pour chacun d'eux ^{(21), (125)}.

IV-2-2- Technique cytologique

L'aiguille est retirée dès l'apparition d'une gouttelette hématique, l'étalement se fait directement et les lames séchées à l'air pour coloration au May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou fixées à l'alcool pour la méthode de Papanicolaou suivant les habitudes du cytologiste.

IV-3- Complications et contre- indications

Les complications liées au prélèvement peuvent représenter 1,4 à 10% ⁽¹³⁸⁾, il peut s'agir de douleur, d'ecchymose au point de ponction, d'hématome rarement compressif, une réaction vagale ou une paralysie du nerf laryngé. L'infection est une complication exceptionnelle en raison du niveau d'asepsie que requiert l'examen ^{(21), (22), (139), (21)}. La possibilité d'essaimage tumoral sur le trajet de ponction est une possibilité qui a été évoquée par certains auteurs ⁽¹³⁹⁾.

La ponction est contre-indiquée en cas d'altération majeure de la fonction d'hémostase ou en cas de prise d'anticoagulant. Pour les patients sous anti-aggrégants plaquettaires, il est conseillé de la faire après une semaine d'arrêt de traitement si possible ^{(21), (125), (140)}.

IV-4- Interprétation des résultats

La cytoponction a pour but de repérer les lésions suspectes et malignes et de préciser leur type histologique afin d'adapter le geste chirurgical. Elle a permis une diminution de 50% des interventions à visée diagnostique et d'augmenter de 15 à 30 % l'incidence du cancer thyroïdien ⁽¹⁴¹⁾.

Pour une interprétation optimale des prélèvements, le cytologiste doit prendre connaissance du contexte clinique, biologique et radiologique du patient. Le compte rendu cytologique doit préciser la qualité et la richesse des étalements, la composition du fond des étalements, la texture et l'architecture des placards cellulaires ainsi que l'aspect individuel des éléments cellulaires et de leurs composants (cytoplasme et noyau) ^{(21), (142)}.

La classification préconisée pour la présentation des résultats de la cytoponction est celle établie lors de la conférence de Bethesda 2007 et publiée en 2009 qui comporte 6 catégories diagnostiques, chacune étant liée à un niveau de risque de malignité ⁽¹⁴³⁾. Cette classification a été révisée en 2017 avec introduction de notion de « non invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like- nuclear features » (NIFT-P), une modification des niveaux de risques de malignité et intégration de la biologie moléculaire avant décision thérapeutique (annexe 3) ⁽¹⁴⁴⁾.

- Bethesda I: cytoponction non représentative ou non contributive
- Bethesda II: lésion bénigne
- Bethesda III: lésion folliculaire de signification indéterminée
- Bethesda IV: tumeur folliculaire
- Bethesda V: lésion suspecte de malignité
- Bethesda VI: lésion maligne

L'aspect cytologique du CMT est caractérisé par la présence d'une population cellulaire bigarrée, avec des cellules rondes ou fusiformes réparties de façon isolée ou groupée. Les cellules tumorales renferment un cytoplasme abondant parfois granuleux (grains poudrés pourpres visibles au MGG). Les noyaux sont rejetés à un pôle de la cellule donnant un aspect plasmocyto de et la chromatine nucléaire est celle des tumeurs neuroendocrines, finement granuleuse (aspect sel et poivre) avec la présence éventuelle d'un petit nucléole ^{(21), (35), (145)}.

Les dépôts amyloïdes sont retrouvés dans 43 à 81% des cas selon les séries, leur absence n'exclut pas le diagnostic de CMT ⁽¹⁴⁵⁾.

Les performances diagnostiques de la cytoponction sont d'interprétation délicate du fait de la variabilité des classifications utilisées avant le consensus de Bethesda. On estime la sensibilité de la cytoponction pour le diagnostic de malignité entre 84,6 et 97,7%, la spécificité entre 51,1 et 87,8%, la VPP entre 37 et 76% et la VPN entre 93 et 97,4% ⁽¹⁴⁶⁾.

Dans le CMT, la cytologie est souvent considérée comme maligne mais dans 30% des cas le CMT n'est pas évoqué, du fait de sa diversité phénotypique. Il peut être confondu avec les autres types de carcinome thyroïdien: papillaire, vésiculaire, insulaire ou à cellules de Hürthle mais également l'adénome trabéculaire, le plasmocytome, le lymphome, le paragangliome et autres types de tumeurs ^{(35), (145)}. La sensibilité de la cytoponction pour le diagnostic du CMT varie entre 45 et 63% selon les séries ^{(17), (20), (31), (147)}, une récente méta-analyse l'estime à 56% ⁽¹⁴⁸⁾.

L'immunocytochimie avec marquage des cellules tumorales par des anticorps anti-calcitonine, anti-chromogranine, anti-synaptophysine et anti-ACE est une technique complémentaire à la cytoponction permettant d'améliorer ses performances diagnostiques ^{(22), (35), (145)}. De même l'extraction d'ADN avec recherche de mutation du gène RET. Ces procédés restent lourds et coûteux par rapport au simple dosage plasmatique de CT ^{(149), (150)}.

CHAPITRE V

LE DOSAGE DE LA CALCITONINE DANS LE LIQUIDE DE RINÇAGE DE L'AIGUILLE DE PONCTION (CT IN-SITU)

V-1- Connaissances actuelles

Le dosage de la Tg dans le liquide de rinçage des seringues de ponctions ganglionnaires (Tg-in-situ) est un examen utilisé en pratique courante pour le diagnostic des métastases ganglionnaires des carcinomes thyroïdiens papillaires et vésiculaires. Sa valeur diagnostique a déjà été prouvée et validée ⁽¹³⁷⁾. Par contre, le dosage de la CT dans le liquide de rinçage des aiguilles de ponction (CT in-situ) n'est pas encore une technique de routine. Depuis 2007, certaines équipes se sont intéressées à cet examen et l'ont évalué afin de l'inclure dans la démarche diagnostique du CMT ^{(13), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (151), (152), (153), (154), (155)}.

La première étant celle de Boi et al ⁽¹³⁾ qui a regroupé 23 patients porteurs de 36 lésions cervicales (18 nodules et 18 ganglions) avec un CMT confirmé dans 21/36 lésions. Les auteurs proposent un seuil de CT in situ à 36 pg/mL correspondant à 3 fois la valeur de CT in-situ retrouvée dans les lésions finalement bénignes. Sa sensibilité et sa spécificité sont estimées à 100%.

Diazzi et al ⁽¹⁵³⁾ publie en 2014 une étude rétrospective de 27 patients présentant 60 nodules thyroïdiens, seuls 18/27 patients avaient une réelle suspicion de CMT avec une CT plasmatique élevée. Il propose quant à lui un seuil de CT in-situ à 17 pg/mL au-dessous duquel un CMT peut être éliminé, et un seuil de 1000 pg/mL au-dessus duquel le CMT devient certain, cependant les choses ne sont pas claires pour les valeurs comprises entre 17 et 1000 pg/mL. Ces taux peuvent correspondre soit à des lésions néoplasiques autres qu'un CMT, des HCC ou de réels CMT.

L'étude de Trimboli et al ⁽¹⁷⁾, est différente car elle inclut en plus des 36 patients (34 nodules et 4 ganglions) un groupe témoins (n = 52), la moyenne de CT in-situ chez les cas de CMT est à 2000 pg/mL et celle des témoins à 2,7 pg/mL, il propose un seuil de CT in-situ de 39,6 pg/mL correspondant à la valeur maximale de CT plasmatique chez les témoins à laquelle il rajoute le coefficient de variation inter laboratoire de 15,6%. Ce seuil, ainsi obtenu, avait une sensibilité et une spécificité de 100%

L'étude de De Crea ⁽¹⁵⁵⁾, seule étude prospective sur le sujet, a inclut 38 patients avec 62 lésions (non spécifiées), 18 correspondent finalement à un CMT. La courbe ROC établie pour évaluer les performances diagnostiques de la CT in-situ ainsi que le seuil de ce test conclut à une sensibilité de 89% et une spécificité de 100% pour un seuil de 10,4 pg/mL.

La série d'Abraham ⁽¹⁹⁾, a inclus 5 patients porteurs de CMT suivis en post opératoire, chez lesquels le taux de CT plasmatique était compris entre 49,3 et 1076 pg/mL. Le taux minimal de CT in situ correspondant finalement à une métastase de CMT était de 22,23 pg/mL.

Dans la petite série de Kudo ⁽¹⁵¹⁾ faite également de 5 patients et 11 témoins, le taux de CT in situ retenu était de 67 pg/mL.

A l'inverse de ces études, Massaro et al ⁽¹⁵⁷⁾ obtient des résultats moins concluant avec cette technique. Ces résultats peuvent s'expliquer par le choix des patients. En effet, les 27 patients inclus dans l'étude avaient des taux de CT plasmatique pas très élevés, compris entre 10 et 24 pg/mL et aucun d'entre eux n'est finalement un CMT.

V-2- Indications

Les recommandations actuelles préconisent le dosage de la CT in-situ en cas de nodule 10 mm avec cytoponction non concluante, franchement maligne ou suggestive de CMT ^{(46), (125)}.

V-3- Technique

Après ponction d'un nodule thyroïdien ou d'un ganglion cervical la seringue de ponction est rincée avec 0,5 mL, 1 mL ou 2 mL de sérum physiologique ou de solution tampon du kit de dosage de la CT. Le produit de rinçage est recueilli sur tube sec et le dosage de CT in-situ se fait de la même manière et avec le même kit de dosage que pour la CT plasmatique (méthodes immunométriques) ^{(13), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (151), (152), (153), (154), (155)}.

V-4- Résultats

La sensibilité de la technique semble être supérieure à celle de la cytoponction. En cas de goitre multinodulaire, elle permet également un diagnostic topographique du CMT ^{(13), (15), (16), (17)}. Bien que la technique se généralise, le seuil de positivité reste à définir, plusieurs valeurs ont été proposées: 10,4, 36, 39,6 et 67 pg/mL, obtenues par des méthodes de calcul différentes (seuil arbitraire, courbe ROC, 97,5^{ème} percentile) ⁽¹⁵⁶⁾. Seul le contexte clinique et la comparaison au taux de CT sérique permettent de retenir le diagnostic de CMT.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE VI

PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

La prise en charge chirurgicale optimale du CMT impose un diagnostic préopératoire certain. Le dosage de la CT plasmatique de base est un examen sensible mais peu spécifique, notamment, pour les valeurs comprises entre 10 et 100 pg/mL, dans ce cas, il ne permet pas à lui seul de confirmer le diagnostic de CMT.

Le dosage de la CT après stimulation à la pentagastrine apporte un argument de plus, en faveur du CMT, mais pas toujours comme il a été détaillé plus haut (chapitre calcitonine/tests de stimulation). C'est pourquoi, depuis quelques années, l'arrêt de commercialisation de la pentagastrine a mis les cliniciens face au défi de la remplacer par un autre sécrétagogue.

Le test au calcium a été proposé comme alternative. Ce test n'est pas sans danger du fait des répercussions cardiaques qu'il peut engendrer et nécessite de ce fait, la proximité d'une unité de réanimation cardiaque. Par ailleurs, les valeurs de références restent toujours controversées.

La cytoponction à l'aiguille fine d'un nodule thyroïdien ou d'un ganglion cervical est l'examen de choix pour repérer les lésions suspectes et malignes en pré opératoire mais ne permet d'évoquer le CMT qu'une fois sur deux. En effet, sa sensibilité est comprise entre 28 et 63% en fonction des séries ^{(4), (5), (6) (9), (12), (23), (140)}. Les techniques d'immunocytochimie restent très coûteuses et difficilement applicables, notamment, en cas de ponction pauci cellulaire.

Le dosage de CT dans le liquide de rinçage des seringues de ponction nodulaire et/ou ganglionnaire (CT in-situ) pourrait améliorer la sensibilité diagnostique de la cytoponction.

Une approche similaire est déjà utilisée en pratique courante pour le diagnostic des métastases ganglionnaires de carcinomes différenciés de la thyroïde dont le marqueur est la Tg. Son dosage dans le liquide de ponction ganglionnaire (Tg in-situ) représente un marqueur ayant déjà fait la preuve de sa fiabilité, améliorant ainsi la valeur diagnostique de la cytoponction d'adénopathie au cours du suivi de patients après thyroïdectomie totale.

À la différence de la Tg in-situ, le dosage de la CT in-situ est une technique applicable avant et après la thyroïdectomie totale: pour le diagnostic positif, le diagnostic topographique notamment en cas de GMN, et dans le cadre du suivi du CMT et la détection des récives locales et métastases ganglionnaires.

Certaines équipes ^{(5), (7), (8), (9), (10), (11), (12)} ayant mené des études, pour la plupart, rétrospectives, se sont attelées à démontrer la supériorité de cette technique dans le diagnostic du CMT par rapport à la cytoponction et au dosage de la CT sérique. À contrario, une étude publiée en

2009⁽¹⁵⁷⁾ conclut que la CT in-situ n'aurait pas les mêmes performances pour le diagnostic du CMT que la Tg in-situ pour le diagnostic des métastases ganglionnaires des carcinomes folliculaires.

Bien que réalisée dans plusieurs centres, cette technique reste à ce jour non validée de même que les normes. À la lumière de ces données et face aux difficultés diagnostiques du CMT, il nous semble nécessaire de préciser davantage l'apport de cette technique dans le diagnostic positif et topographique de cette pathologie. Dans la perspective d'y parvenir, nous proposons une étude prospective, multicentrique dont les objectifs sont:

1. Objectif principal

- Evaluer la performance diagnostique du dosage de la CT in-situ en établissant un seuil et en précisant; sa sensibilité (Se), sa spécificité (Sp), sa VPP et sa VPN et ce par rapport à la cytoponction
- Préciser ainsi l'apport de la CT in-situ dans le diagnostic topographique du CMT

2. Objectif secondaire

- Faire une analyse descriptive exhaustive de notre population
- Evaluer la performance diagnostique du ratio de CT (défini par le rapport CT in-situ/CT plasmatique) en établissant un seuil et en précisant; sa sensibilité (Se), sa spécificité (Sp), sa VPP et sa VPN.

CHAPITRE VII

SUJETS ET MÉTHODES

VII-1- Sujets

Étude prospective, transversale et multicentrique de 36 mois, portant sur l'évaluation d'une nouvelle méthode diagnostique du CMT et de ses métastases ganglionnaires, à savoir, le dosage de la CT in-situ dans les nodules thyroïdiens et les ganglions cervicaux.

VII-1-1- Population de l'étude

VII-1-1-1- Critères d'inclusion

Pour les besoins de l'étude et afin de recruter des lésions nodulaires et ganglionnaires, deux groupes de patients sont pris:

- Patients présentant un goitre nodulaire ou GMN à opérer (nodules supra centimétriques) avec ou sans adénopathies cervicales et un taux de CT plasmatique de base >10 pg/mL (seuil de positivité de la trousse de référence). C'est le **groupe 1**.
- Patients déjà opérés pour CMT gardant un taux de CT plasmatique >10 pg/mL et présentant une récurrence locale et/ou des adénopathies. C'est le **groupe 2**.

VII-1-1-2- Critères de non inclusion

- Grossesse et allaitement
- Patients dont l'élévation de la CT est en relation avec une autre pathologie telle que, l'insuffisance rénale, l'hypergastrinémie, une autre tumeur endocrine, une infection sévère, une thyroïdite d'Hashimoto
- Patient avec une hypercalcitoninémie fonctionnelle, secondaire à la prise de tabac, prise d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP), de B Bloquants ou de glucocorticoïdes.

VII-1-1-3- Critères d'exclusion

- Patients non consentant à participer à l'étude
- Refus de la cytoponction
- Refus ou contre-indications de la chirurgie
- Chimio ou radiothérapie en cours
- Présence de métastases autres que ganglionnaires.

VII-1-1-4- Nombre de patients nécessaires

Du fait de la rareté de la pathologie, le nombre de patients à inclure n'a pu être calculé et le recrutement s'est fait de façon exhaustive sur une durée de 36 mois: de Septembre 2014 à Septembre 2017.

VII-2- Méthodes

VII-2-1- Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est fait au niveau de la consultation d'Endocrinologie du CHU Tlemcen, les patients sont orientés par les médecins du service de médecine nucléaire, de médecine interne, de chirurgie A, du service d'Endocrinologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, des services d'Endocrinologie du CHU et de l'EHU d'Oran, ainsi que du service d'Endocrinologie de l'EPH de Bologhine (Alger). Les visites de sélection des patients sont faites par un seul endocrinologue du CHU de Tlemcen.

Sur le plan éthique, les patients éligibles ont été informés de la mise en place de ce projet de recherche et de ses objectifs (lettre d'information: annexe 4). Nous leurs avons proposé de signer une lettre de consentement éclairé (annexe 5) qui les engage à suivre les instructions du protocole et à se présenter aux consultations de suivi.

VII-2-2- Déroulement de l'étude

Après identification des patients, le taux de CT est confirmé par un deuxième dosage réalisé avec la trousse de référence CISBIO International Bio assays IRMA-hCT et ce au laboratoire d'exploration in-vitro du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen.

VII-2-2-1- Protocole dans le groupe 1

VII-2-2-1-1- Élimination d'une hyper calcitoninémie fonctionnelle et confirmation des lésions thyroïdiennes

Après validation du taux de CT, il nous a semblé nécessaire d'éliminer les causes les plus fréquentes d'hyper calcitoninémie autres que le CMT, à savoir:

- La prise d'alcool, de tabac et de médicaments à l'origine d'une hyper calcitoninémie, notamment les IPP, les B bloquants et les glucocorticoïdes est éliminée par l'interrogatoire.
- Une tumeur endocrine évolutive type carcinoïde bronchique, gastrinome est éliminée par un bilan radiologique minimaliste: une radiographie du thorax et une échographie abdominale.
- Une thyroïdite d'Hashimoto est éliminée par un examen clinique et un dosage de la TSH us et des AC anti TPO réalisé par chimiluminescence (CMIA) sur automate ARCHITECT i1000 SR ABBOTT System. Le dosage des AC anti Tg s'est fait par méthode immunoradiométrique avec la trousse de dosage Bekman Coulter Anti Tg IRMA KIT.
- Une pseudo hypoparathyroïdie type 1A est éliminée par un examen clinique

- Un foyer infectieux est éliminé par l'examen clinique et un dosage de la CRP
- Une insuffisance rénale est éliminée par un dosage de la créatinine et de l'urée et un calcul de la clearance de la créatinine.

VII-2-2-1-2- L'examen clinique

La palpation de la loge thyroïdienne permet de confirmer la présence d'un goitre porteur d'un ou de plusieurs nodules. L'examen des aires ganglionnaires cervicales recherche l'existence d'adénopathies.

Le reste de l'examen clinique permet de rechercher les signes en faveur de CMT (flush et diarrhée motrice) et les signes de NEM 2.

VII-2-2-1-3- L'échographie cervicale

Afin de confirmer les lésions retrouvées à la palpation du cou, une échographie cervicale est réalisée pour tous les patients du groupe 1, elle est faite par le même opérateur (secteur privé) à l'aide de l'échographe Toshiba Aplio 400 (Toshiba medical systems corporation, Japan) avec une sonde de 10 à 12 MHz.

Pour chaque nodule thyroïdien ou ganglion cervical, les caractères suivants sont précisés:

- Le siège et la taille
- La présence de signes échographiques de suspicion de malignité d'un nodule, à savoir:
 1. Aspect plus haut que large
 2. contours mal définis
 3. aspect hypoéchogène
 4. présence de micro calcifications
 5. L'hypervascularisation centrale
- La présence de signes échographiques de suspicion de malignité d'un ganglion, à savoir:
 1. Perte du hile central
 2. Présence de micro calcifications et de zones kystiques
 3. Aspect arrondi

Pour les nodules thyroïdiens, le score TIRADS est précisé.

Toutes les lésions retrouvées à l'échographie cervicale sont reportées sur un schéma (annexe 6) afin de faciliter leur repérage.

VII-2-2-1-4- Dosage de l'ACE

L'ACE est un autre marqueur tumoral évalué lors du suivi de tout CMT. Il est dosé par méthode immunoradiométrique avec la trousse Cis bio International CEA-RIACT.

VII-2-2-2- Protocole dans le groupe 2

Les patients du groupe 2 ont un CMT connu, déjà opéré et confirmé par l'examen anatomopathologique définitif, de ce fait l'élimination d'une hypercalcitoninémie fonctionnelle n'a pas lieu d'être dans ce groupe, un taux de CT > 10pg/mL est forcément pathologique en rapport avec une récurrence.

Chez les patients de ce groupe, on procède à:

VII-2-2-2-1- L'examen clinique

Les patients sont suivis et reçus en consultation tous les 3 mois, l'examen consiste en:

- Une palpation de la région cervicale à la recherche de récurrence locale au niveau de la loge thyroïdienne.
- Une palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies cervicales, leur nombre et leur siège sont précisés.

VII-2-2-2-2- L'échographie cervicale

A chaque fois qu'il y a une suspicion clinique de récurrence locale et/ou d'adénopathies cervicales, une échographie est réalisée, de la même manière que pour le groupe 1 afin de confirmer les lésions (le nombre, le siège et les caractères échographiques évocateurs de malignité des ganglions sont précisés).

VII-2-2-2-3- Dosage de la TSHus et de l'ACE

Ils sont réalisés systématiquement chez tous les patients suivis pour CMT avec les mêmes trousse de dosage que pour les patients du groupe 1.

VII-2-2-3- Démarche diagnostique d'une CT élevée

Après confirmation de l'hypercalcitoninémie et de la présence de lésions cervicales (nodules et/ou adénopathies), et afin de répondre à nos objectifs, les patients des 2 groupes ont bénéficié des examens suivants:

VII-2-2-3-1- Cytoponction (test de référence)**a- Technique**

Toutes les cytoponctions sont réalisées par le même cytopathologiste, référent en pathologie thyroïdienne (secteur privé).

Une cytoponction est effectuée pour tout nodule thyroïdien ou ganglion cervical supra centimétrique ou suspect à l'échographie. C'est le seul examen permettant de suspecter la malignité.

Elle est réalisée directement sur un nodule ou ganglion palpable ou sous écho guidage avec une aiguille de 25G. Plusieurs mouvements de va et vient sont réalisés de telle sorte que le matériel pénètre dans la lumière de l'aiguille par capillarité avec un à deux passages par lésion.

L'aiguille est retirée dès qu'apparaît dans l'embout une gouttelette hématique, le cas échéant, une aspiration à l'aide d'une seringue de 10 mL fixée sur l'aiguille est réalisée.

Le matériel prélevé est étalé sur 3 à 4 lames, séché à l'air puis coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG) avant lecture au microscope optique.

L'interprétation des résultats est d'autant plus pertinente que le cytopathologiste est plus entraîné et que le prélèvement est suffisamment abondant et bien manipulé.

Les résultats de CT ne sont pas communiqués au cytologiste, pour une analyse aveugle et indépendante.

Pour les nodules, les résultats sont présentés selon la classification Bethesda 2009 (la classification 2017 n'étant pas encore établie lors du début de notre recrutement).

b- Critères de jugements

L'objectif de ce travail est d'évaluer, entre autres, la performance diagnostique de la cytoponction pour le CMT, ceci nous conduit à classer les résultats comme tels:

- Les ponctions indéterminées, non contributives, bénignes ou suspectes sont regroupées en; **cytologie négative**

- Les ponctions classées comme CMT franc sont regroupées en; **cytologie positive**.

Ceci permet une analyse simple des données.

VII-2-2-3-2- Dosage de la CT nodulaire et ganglionnaire (CT in-situ)

a- Technique

Les seringues de ponction sont récupérées après chaque cytoponction nodulaire ou ganglionnaire et rincées avec 1mL de sérum physiologique, le produit de rinçage est recueilli sur tube sec.

La CT in-situ est quantifiée de la même manière que la CT plasmatique et avec la même trousse de dosage.

b- Critères de jugement

Une CT in-situ >10 pg/mL est considérée comme pathologique.

Ce seuil correspond au seuil pathologique de la CT plasmatique obtenu avec la trousse utilisée pour cette étude.

VII-2-2-4- Prise en charge chirurgicale

Les patients des 2 groupes sont opérés au niveau du service de chirurgie A du CHU Tlemcen par les mêmes opérateurs référents en pathologie thyroïdienne.

VII-2-2-5- Examen anatomopathologique définitif et immunomarquage (Gold standard)

L'examen histologique de la pièce opératoire couplé à l'immunohistochimie (Ac anti CT et anti Chromogranine) permet de poser un diagnostic certain de CMT, c'est donc le Gold Standard retenu pour cette étude.

L'immunohistochimie à la CT et à la chromogranine est réalisée par les kits DAKO: (polyclonal Rabbit anti-Human Calcitonin / polyclonal Rabbit anti-Human Chromogranine A).

VII-2-3- Recueil, saisie et enregistrement des données

Les données propres à chaque patient sont recueillies sur une fiche standardisée (annexe 7), elles sont par la suite codées selon un mode binaire ou selon une progression continue pour les réponses multiples. Leur saisie s'est faite sur le logiciel « Statistical Package for the social sciences » SPSS ²¹.

L'analyse descriptive et l'étude analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS ²¹ et Med Calc ¹⁸.

VII-2-4- Analyse des données et application des tests statistiques**VII-2-4-1- Analyse descriptive**

Nous procédons en premier lieu à une étude descriptive de la population d'étude.

L'analyse descriptive des variables se fait par le calcul des fréquences pour les variables qualitatives et des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion pour les variables quantitatives, à savoir: la moyenne et l'écart type, ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC_{95%}) autour de la moyenne pour le risque = 0,05.

VII-2-4-2- Analyse univariée

Avant de procéder à l'analyse univariée pour préciser la relation entre deux variables, la normalité de la distribution de chaque variable dans les différents groupes a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk:

- Si la condition de normalité n'est pas remplie, les tests non paramétriques sont utilisés: le Mann-Whitney pour la comparaison de deux moyennes et le Kruskal-Wallis, lorsque les modalités sont supérieures à deux.

- Si la condition de normalité est remplie, l'homogénéité des variances est recherchée, si cette deuxième condition est vérifiée, les tests paramétriques (Student et analyse de variance ANOVA) sont utilisés sinon, le test t de Welch est appliqué comme alternative au test de Student.

Pour apprécier la corrélation entre deux variables quantitatives, le test de corrélation de Spearman a été utilisé. Une relation est considérée comme significative si le $p < 0,05$.

VII-2-4-3- Détermination des performances diagnostiques des tests ^{(158) (159)}

Un outil graphique permet de représenter la capacité d'un test de distinguer entre sujet malades et non malades, c'est la courbe ROC (*receiver operating characteristic*). Elle représente en ordonnées la proportion de tests positifs parmi la population malade (sensibilité) en fonction de la proportion de tests positifs parmi la population non malades (1- la spécificité, en abscisses) pour toutes les valeurs seuils envisageable du test.

Pour un test qui discriminerait parfaitement entre malades et non malades, il est possible de trouver une valeur seuil ayant une sensibilité et une spécificité de 100%. Dans ce cas la courbe ROC longe l'axe des ordonnées et le haut du graphique.

L'aire sous la courbe (Area Under the Curve /AUC) est un index simple et quantitatif de la performance d'un test. Pour un examen parfait l'aire sous la courbe vaut 1 et pour un test non discriminant l'aire sous la courbe vaut 0,5.

Pour notre étude, cet outil a été utilisé pour apprécier la sensibilité et la spécificité de la CT in-situ ainsi que la sensibilité et la spécificité du ratio de CT et pour déterminer la valeur seuil optimale pour chaque test. Pour ce faire, nous avons fait le choix de ne pas faire de distinction entre les nodules et les ganglions, toutes les lésions ont été analysées ensemble.

Enfin, une étude comparative des performances diagnostiques des 2 tests a été réalisée en comparant les 2 courbes ROC ou plus exactement les 2 AUC selon la méthode de Hanley et Mc-Neil. Un test est considéré comme ayant des performances diagnostiques supérieures à un autre si la comparaison des 2 AUC aboutie à une différence significative ($p < 0,05$).

VII-2-4-4- Autres indicateurs de la valeur informative d'un test ⁽¹⁶⁰⁾

VII-2-4-4-1- Indice de Youden (J)

Il s'agit d'une mesure de la précision de la méthode diagnostique. C'est un indice associant la sensibilité et la spécificité d'un test, il est calculé par la formule: Indice de Youden: $J = (Se + Sp) - 1$.

L'index de Youden est compris entre 0 (méthode diagnostique d'aucun apport) et 1 (méthode parfaite).

VII-2-4-4-2- Le coefficient Q de Yule

Il apprécie la liaison entre 2 variables: Maladie / Test, à partir du tableau de contingence:

Test	Maladie présente (M+)	Maladie absente (M-)
Positif	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Négatif	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

$$Q = (VP \times VN - FN \times FP) / (VP \times VN + FN \times FP)$$

Interprétation du coefficient (Q) de Yule:

Seuil	Interprétation
0	Test nul
0,01 - 0,09	Test négligeable
0,10 - 0,29	Test léger
0,30 - 0,49	Test modéré
0,50 - 0,69	Test fort
0,70 - 1	Test très fort

VII-2-4-4-3 Les valeurs prédictives

La valeur prédictive positive VPP est la probabilité que le sujet soit réellement malade si son test est positif.

La valeur prédictive négative VPN est la proportion que le sujet soit réellement indemne si son test est négatif.

Elles se calculent par les formules suivantes:

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

VII-2-4-4-4- L'efficacité diagnostique

Pour estimer la valeur d'un nouveau test, on peut établir la proportion de sujets bien classés (BC) avec ce test par rapport à un test de référence, c'est l'efficacité diagnostique. Elle se définit par l'effectif des VP et des VN rapporté à tout l'échantillon.

$$BC = (VP + VN) / (VP + FP + VN + FN)$$

VII -2-4-4-5 La concordance entre 02 tests diagnostics

La concordance entre 2 tests peut s'apprécier par l'index Kappa (k). Plus la valeur de cet index se rapproche de 1, plus la concordance des résultats est importante.

Les résultats possibles sont résumés dans le tableau suivant:

Accord	Index Kappa
Excellent	0,80
Bon	0,60 < k < 0,80
Moyen	0,40 < k < 0,60
Médiocre	0,20 < k < 0,40
Mauvais	0 < k < 0,20
Très mauvais	< 0

CHAPITRE VIII

RÉSULTATS

VIII-1- Analyse descriptive de la population

VIII-1-1- Caractéristiques générales de la population

Durant cette étude prospective de trois ans, 20 patients porteurs de CMT ont été inclus. Ils ont été répartis en deux groupes:

Groupe 1

Sur les 273 patients porteurs de goitres nodulaires ou multi nodulaires colligé durant cette période, quatre d'entre eux avaient une CT plasmatique élevée et ont été inclus pour suspicion de CMT (figure 18).

La fréquence du CMT en pathologie nodulaire thyroïdienne dans notre échantillon est finalement de 2,56%. Cependant, parmi les 334 nouveaux cas de cancers thyroïdiens recensés durant la même période, nous avons noté 8 cas de CMT (un d'entre eux n'étaient pas éligibles à l'étude), d'où une fréquence de 2,39%.

Groupe 2

En parallèle, nous avons suivi 62 cas de CMT en post opératoire sur une période de trois ans, seulement 16 d'entre eux ont été inclus dans l'étude, soit 25,80% des patients (figure 18), les autres n'étant pas éligibles.

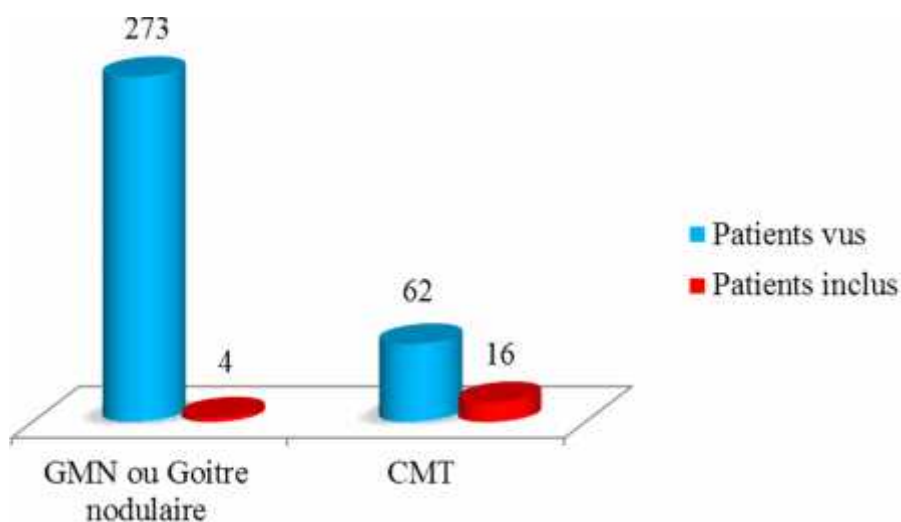


Figure 18: Répartition des patients recrutés dans les deux groupes

VIII-1-1-1- Origine géographique des patients

Les patients recrutés dans les 2 groupes proviennent de la région de l'Ouest et du Sud-ouest Algérien. La plupart des patients ont été recrutés au niveau de la wilaya de Tlemcen (figure 19).

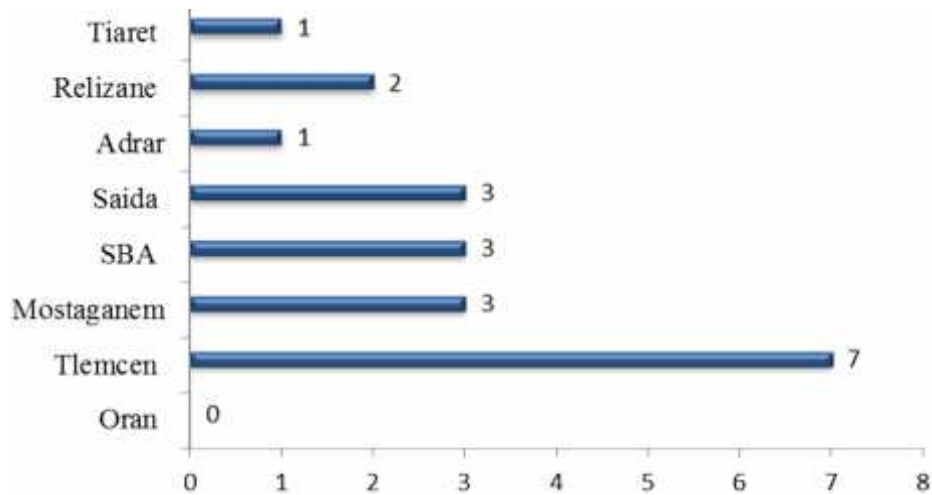


Figure 19: Origine Géographique des patients

VIII-1-1-2- Répartition en fonction du sexe

Au cours de notre étude nous avons recensé 5 femmes (25%) et 15 hommes (75%) (figure 20), soit un sex-ratio (H/F) de 3. Ils sont répartis en 4 hommes dans le groupe 1 et 5 femmes et 11 hommes dans le groupe 2.

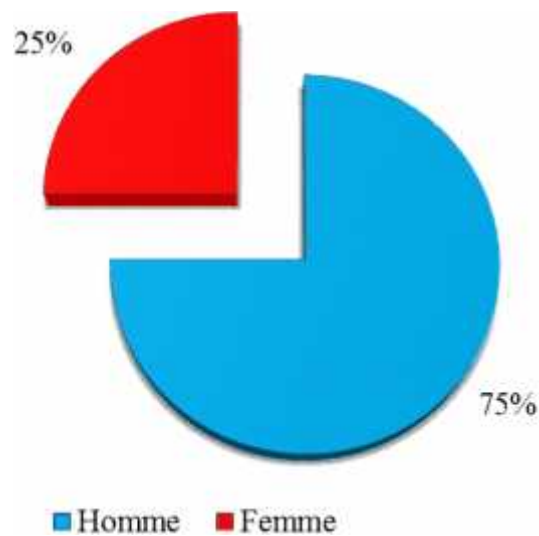


Figure 20: Répartition des patients en fonction du sexe

VIII-1-1-3- Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen de l'ensemble des patients est de $51,75 \pm 14,45$ ans avec des âges extrêmes de 28 et 77 ans.

VIII-1-1-3-1- La moyenne d'âge des patients en fonction du sexe et du groupe

La moyenne d'âge chez les hommes est de $54,47 \pm 14,58$ ans [34-77] et la moyenne d'âge chez les femmes est de $43,60 \pm 11,71$ ans [28-58]. Cependant, cette différence de moyenne n'est pas significative, $p = 0,15$ (Tableau II).

La moyenne d'âge dans le groupe 1 est de $54,5 \pm 19,57$ ans [34-77] et la moyenne dans le groupe 2 est de $51,06 \pm 13,62$ ans [28-76], sans différence significative entre les 2 groupes, $p = 0,68$ (Tableau II).

Tableau II: Moyenne d'âge en fonction du sexe et du groupe

	Moy ± ET (ans)	<i>p</i>
Sexe		
Homme (n = 15)	54,47 ± 14,58	0,15
Femme (n = 05)	43,60 ± 11,71	
Groupe		
Groupe 1	54,5 ± 19,57	0,68
Groupe 2	51,06 ± 13,62	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu par le test de Welch.

VIII-1-1-3-2- Répartition des patients par tranches d'âges et par sexe

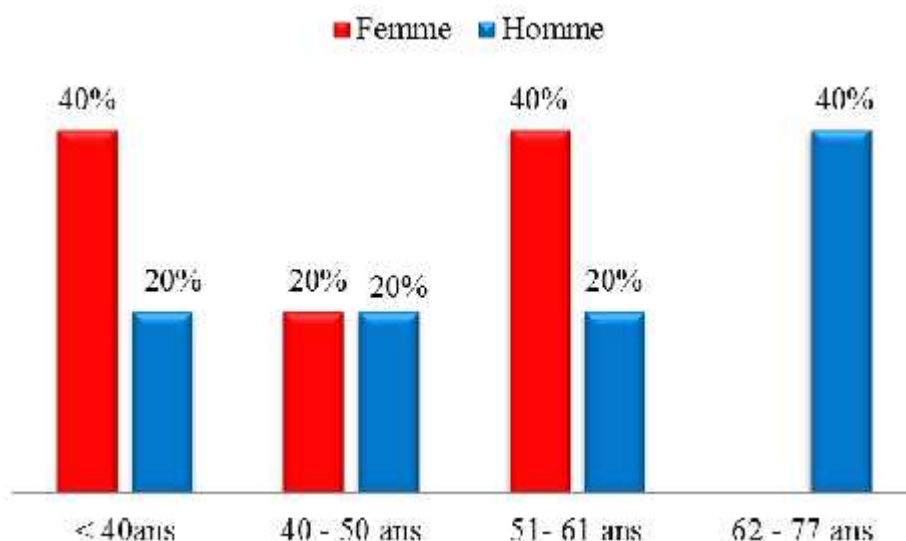


Figure 21: Répartition des patients par tranches d'âges et par sexe

Il existe une nette prédominance féminine dans les deux tranches d'âge moins de 40 ans et entre 51 et 60 ans. La prédominance masculine se retrouve dans la tranche d'âge de 62 à 77 ans (figure 21).

VIII-1-2- Caractéristiques cliniques de la population

VIII-1-2-1- Motif initial de consultation

Le motif initial de consultation chez les patients du groupe 1 était l'apparition de goitre nodulaire ou multi nodulaire, avec ou sans ADP cervicales.

Les patients du groupe 2 étaient vus dans le cadre de consultations de suivi post opératoire tous les 03 mois. Cependant, le motif initial de consultation (retrouvé dans les dossiers des patients) n'était pas différent de celui des patients du groupe 1 (Tableau III).

Tableau III: Motif initial de consultation

Motif de consultation	Effectif (n = 20)	Pourcentage
-Goitre ou masse cervicale antérieure sans ADP	06	30%
-Goitre ou masse cervicale antérieure avec ADP	14	70%
-ADP uni ou bilatérales	-	-

VIII-1-2-2-Ancienneté du goitre

Dans notre population, l'ancienneté moyenne du goitre est de $06,15 \pm 04,14$ ans avec des extrêmes de 1 à 13 ans. Il est à noter que la moitié des patients avaient un goitre évoluant depuis un à cinq ans (figure 22).

Tableau IV: Ancienneté du goitre

Ancienneté du goitre (Ans)	Nbre (n = 20)	Pourcentage
<1	01	05%
1 à 5	10	50%
6 à 10	03	15%
>10	06	30%

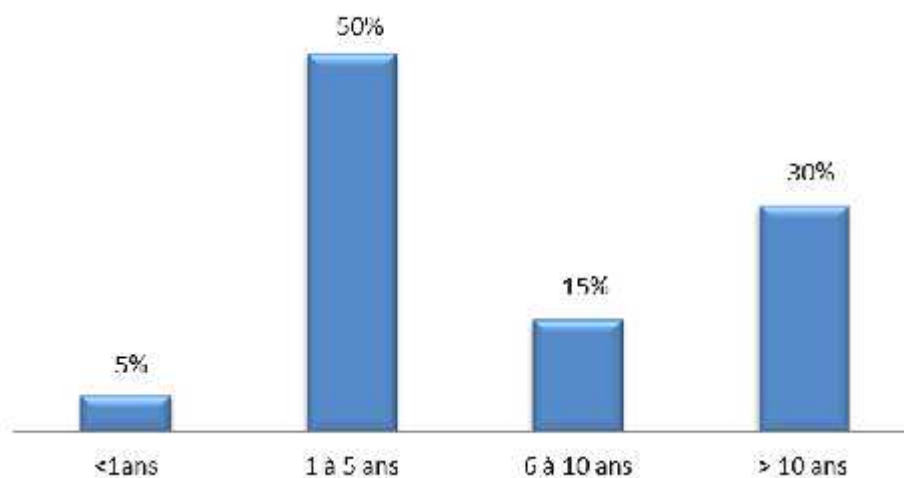


Figure 22: Ancienneté du goitre

VIII-1-2-3- L'examen clinique initial

VIII-1-2-3-1- L'examen de la région cervicale

Chez les patients du groupe 1, l'examen du cou a été fait en temps réel. Cependant, pour les patients du groupe 2 et afin de préciser la nature des lésions cervicales initiales, nous nous sommes référés aux dossiers des patients. Les données globales de l'examen de la région cervicale sont résumées dans le tableau V.

La précision du siège des lésions est représentée dans la figure 23.

Tableau V: Caractéristiques de l'examen du cou

Examen du cou	Nb (n = 20)	Pourcentage
Goitre uninodulaire sans ADP	03	15%
GMN sans ADP	03	15%
Goitre uninodulaire avec ADP uni ou bilatérale	06	30%
GMN avec ADP uni ou bilatérales	08	40%

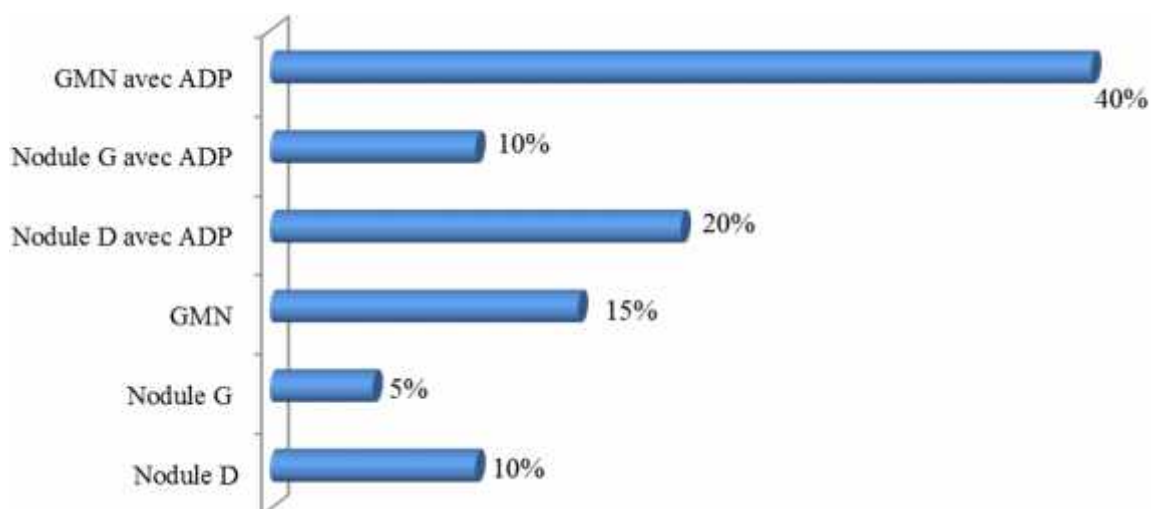


Figure 23: Examen clinique initial de la région cervicale

Nous notons que 70% des patients avaient des ADP cervicales uni ou bilatérales lors de l'examen clinique initial. Ces patients appartiennent essentiellement au groupe 2 (55% des cas), ceci rend compte du retard diagnostique du CMT (figure 24).

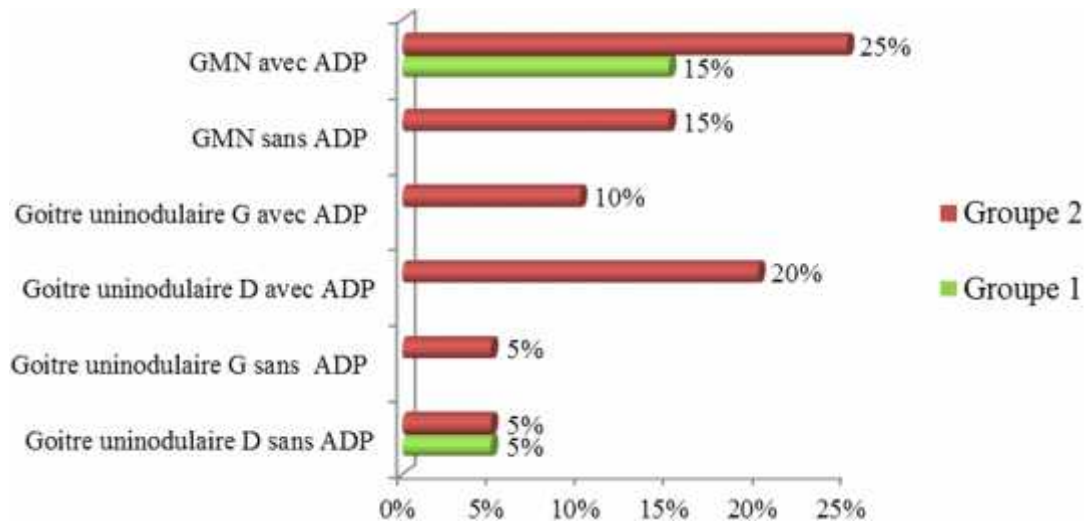


Figure 24: Détails de l'examen clinique cervical dans les deux groupes

VIII-1-2-3-2- Les signes compressifs

Un seul patient a présenté des signes compressifs à type de dysphonie et dysphagie en rapport avec un goitre nodulaire droit accompagné d'ADP homolatérales.

VIII-1-2-3-3- La symptomatologie clinique évocatrice de CMT et/ou de NEM 2

Plus de la moitié des patients (60%) avaient un CMT évoluant de façon insidieuse, sans aucune symptomatologie clinique (figure 25). Pour le reste de l'échantillon, les signes cliniques retrouvés étaient:

1. Le flush présent chez trois patients, soit dans 15% des cas
2. La diarrhée motrice présente chez une patiente, soit dans 5% des cas
3. L'HTA présente chez trois patients, soit dans 15% des cas, dont deux patients porteurs d'un phéochromocytome découvert après le diagnostic du CMT
4. Un syndrome marfano de avec une ganglioneuromatose évoluant dans le cadre d'une NEM 2b chez une patiente soit 5% des cas

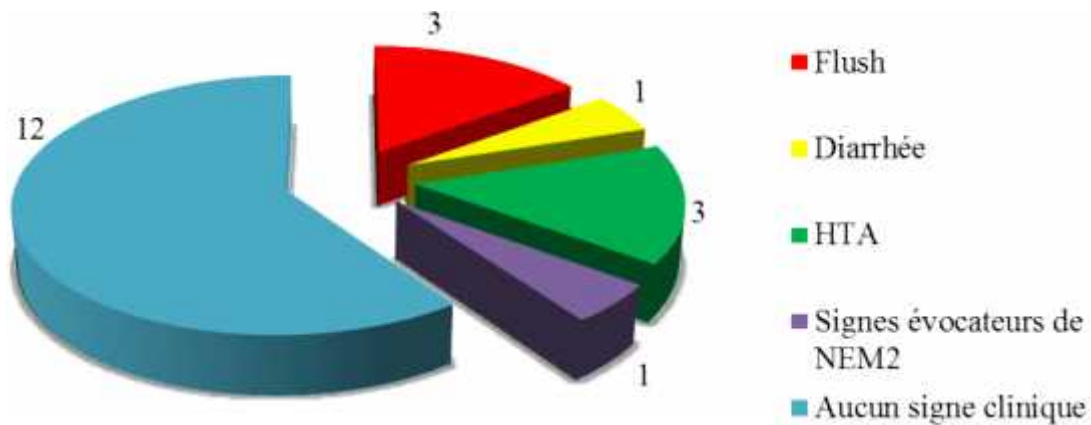


Figure 25: symptomatologies clinique évocatrice de CMT et/ ou de NEM 2

Aucun patient n’a présenté de signes évocateurs d’hypercalcémie. La symptomatologie clinique était plus parlante chez les patients du groupe 2, ceci étant en rapport avec la durée d’évolution de la maladie (figure 26).

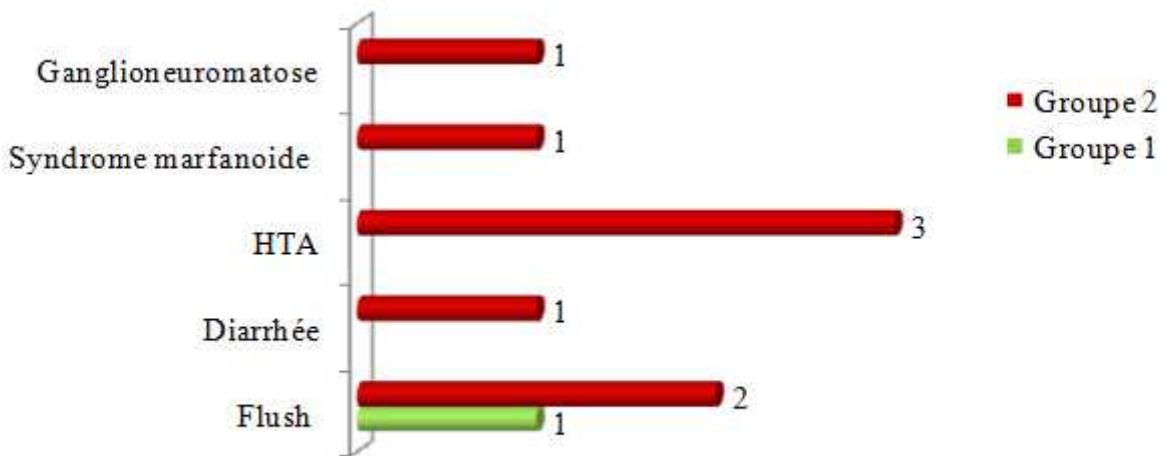


Figure 26: Symptomatologie clinique dans les deux groupes de patients

VIII-1-3- L’échographie cervicale

Afin de répondre à nos objectifs, il est important d’évaluer l’ensemble des lésions sans distinction entre les 2 groupes, ainsi l’échographie cervicale réalisée chez tous les patients a permis de diagnostiquer 119 lésions réparties en (Tableau VI):

1. Ganglions cervicaux: 109 soit 91%
2. Nodules thyroïdiens: Huit soit 7%
3. Récidive locale: deux soit 2%

Tableau VI: Données de l'échographie cervicale

Lésions Echographiques	Nbre (n = 119)	Pourcentage
Ganglions cervicaux	109	91%
Nodules thyroïdiens	08	07%
Récidive locale	02	02%

VIII-1-3-1- Répartition des lésions chez les patients

Le nombre moyen de lésion par patient est de $2,25 \pm 1,20$ lésion [1-5]. 25% des patients ne présentaient qu'une seule lésion et 50% présentaient deux lésions (figure 27).

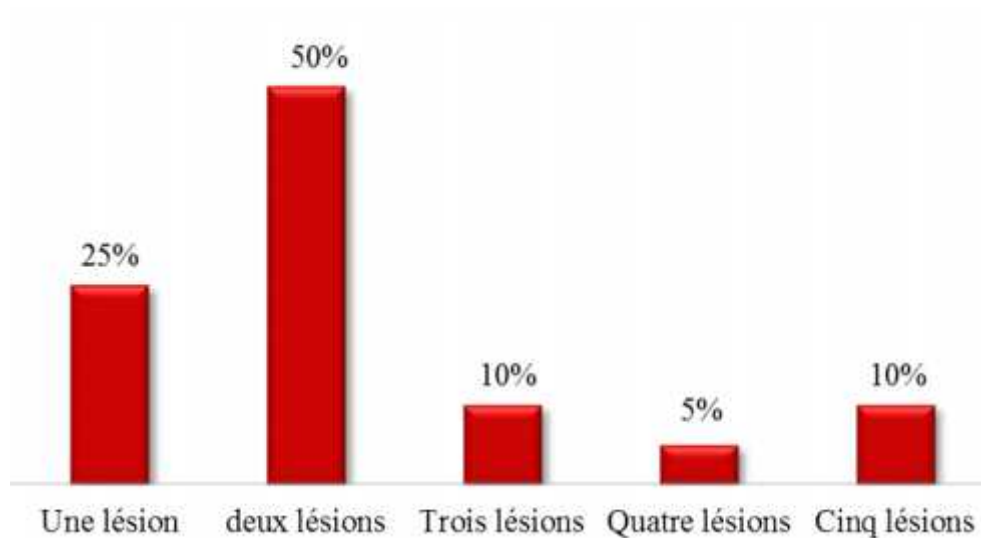


Figure 27: Répartition des lésions par patient

VIII-1-3-2- Mensurations des lésions

La taille moyenne des lésions à l'échographie était de $21,94 \pm 11,65$ mm avec des extrêmes de 5 à 60 mm.

VIII-1-3-2-1- Mensurations des lésions en fonction du sexe

La tailles des lésions est en moyenne plus importante chez les hommes $23,58 \pm 12,23$ mm (5 à 60 mm) que chez les femmes $15,36 \pm 5,56$ mm (10 à 25 mm), cette différence est statistiquement significative ($p = 0,05$) (Tableau VII).

Tableau VII: Mensurations des lésions en fonction du sexe

Sexe	Moy ± ET (mm)	<i>p</i>
Hommes (n = 15)	23,58 ± 12,23	0,05
Femmes (n = 5)	15,36 ± 5,56	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu par le test T de Student.

VIII -1-3-2-2- Mensurations en fonction du type de lésion

La taille des lésions n'est pas influencée par la nature de celle-ci, qu'il s'agisse d'un nodule, d'un ganglion ou d'une masse cervicale récidivante, il n'existe pas de différence significative de taille ($p = 0,35$) (Tableau VIII).

Tableau VIII: Mensuration en fonction du type de lésion

Lésion	Moy ± ET (mm)	<i>p</i>
Nodule	25,96 ± 15,83	0,35
Ganglion	20,62 ± 10,74	
Masse cervicale	29,00 ± 1,41	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu par analyse de variance (Anova)

VIII-1-3-2-3- Caractéristiques échographiques des lésions

L'aspect échographique des huit nodules thyroïdiens est résumé dans le Tableau IX:

Tableau IX: Caractères échographiques des nodules thyroïdiens et ganglions cervicaux:

Aspect échographique des nodules	Pourcentage
Nodule	
- Unique	12,5%
- Multiple	87,5%
Siège	
- Droit	87,5%
- Gauche	12,5%
Échogénicité	
- Hypoéchogène	75%
- Hyperéchogène	12,5%
- Isoéchogène	12,5%
Micro calcifications	
-Présentes	25%
- Absentes	75%
Contours	
- Réguliers	50%
- Flous et irréguliers	50%
Vascularisation du nodule	Non précisée
GG	
Aspect malin	53%
Aspect bénin	47%

GG: ganglion

Le score TIRADS est une classification échographique permettant de stratifier le risque de malignité d'un nodule thyroïdien et de guider la prise en charge.

Sur les huit nodules retrouvés à l'échographie, le score TIRADS était précisé dans cinq d'entre eux, classés TIRADS 4B, pour les autres lésions ce score n'était pas précisé sur le compte rendu.

Parmi les 109 ganglions retrouvés à l'échographie, 58 (53%) avaient un aspect suspect, les 51 ganglions restants (47%) étaient d'aspect bénin.

VIII-1-4- La cytoponction

Parmi 119 lésions diagnostiquées à l'échographie seules 45 ont été ponctionnées soit 38% des lésions. Les autres étant d'aspect bénin à l'échographie ou inaccessibles du fait de leur localisation profonde ou à proximité de vaisseaux.

Les lésions ponctionnées sont réparties en (figure 28):

- Huit nodules et cinq ganglions chez les patients du groupe 1
- Deux masses cervicales et 30 ganglions chez les patients du groupe 2

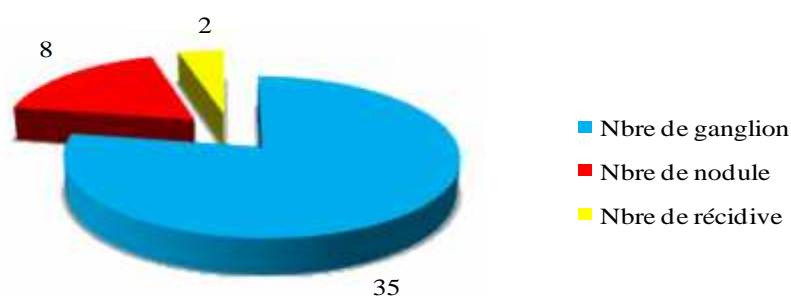


Figure 28: Nature des lésions ponctionnées

VIII-1-4-1- Résultats de l'examen cytologique

L'examen cytologique à suspecter ou confirmer le caractère malin dans 32 /45 lésions soit dans 71% des cas. Cependant, il n'était en faveur du CMT que dans 18/ 45 lésions soit dans 40% des cas (Tableau X/ figure 29).

Tableau X: Résultats de l'examen cytologique

Cytologie	Effectif (n = 45)	Pourcentage
Bénigne/ indéterminée/non contributive	13	29%
Suspecte / maligne	14	31%
CMT	18	40%

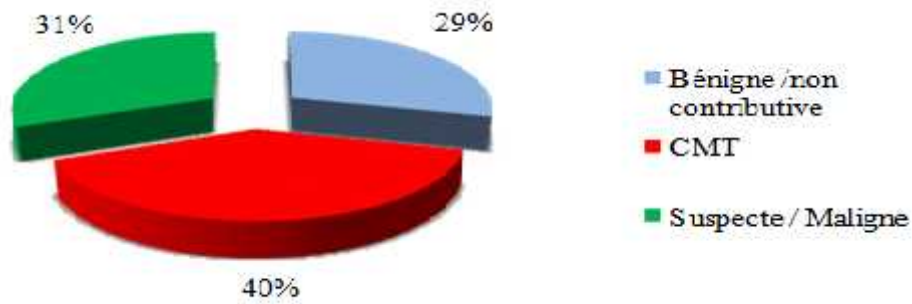


Figure 29: Résultats de l'examen cytologique

VIII-1-4-1-1- Résultat de l'examen cytologique en fonction du type de lésion

Les 32 lésions malignes à l'examen cytologique étaient réparties en (figure 30):

1. Six nodules sur huit (dont 4 CMT)
2. Vingt-quatre ganglions sur 35 (dont 12 CMT)
3. Deux récidives locales (2 CMT)

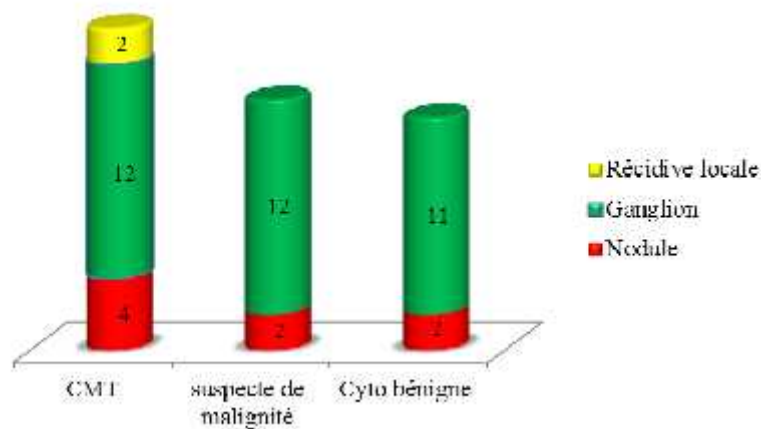


Figure 30: Résultat de l'examen cytologique selon le type de lésion

VIII-1-4-1-2- Classification Bethesda des nodules

La classification Bethesda était précisée dans tous les nodules ponctionnés. Un nodule était classé Bethesda 2 (12,5%), Un nodule était classé Bethesda 3 (12,5%), deux étaient classés Bethesda 4 (25%) et quatre nodules étaient classés Bethesda 5 (50%) (figure 31).

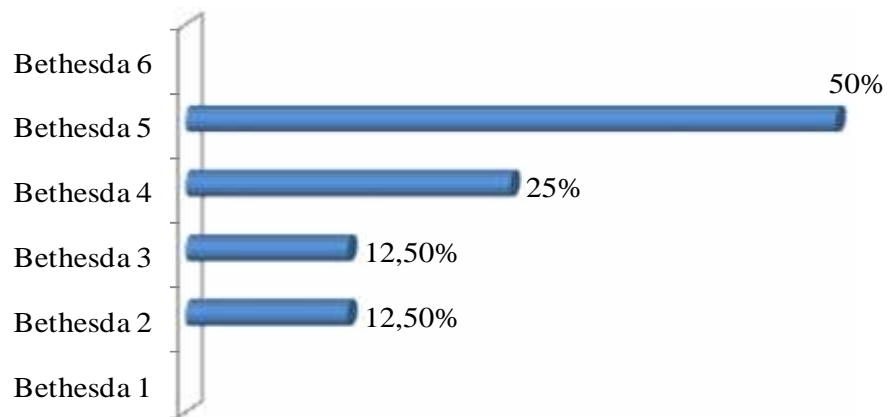


Figure 31: Classification Bethesda des nodules thyroïdiens

VIII-1-5- Le statut génétique

L'analyse du gène RET a été réalisée chez 13 patients (65%). Elle a révélé les résultats suivants (figure 32):

- Deux patients avaient une mutation génétique, l'un sur le codon 634 et l'autre patiente sur le codon 918 soit 10% des patients
- Onze patients ne sont porteurs d'aucune mutation du gène RET soit 55% des patients

Pour les sept patients restants soit 35% des cas, l'analyse génétique n'a pas pu être réalisée.

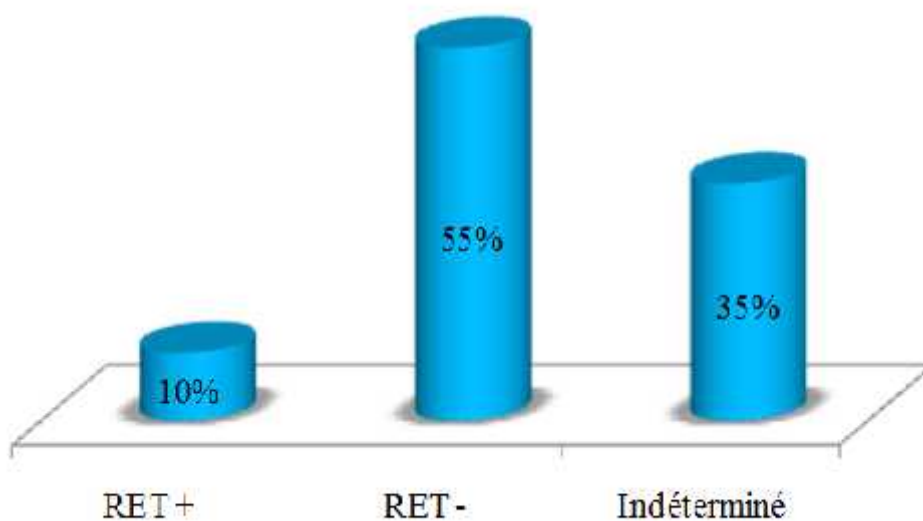


Figure 32: Statut génétique des patients

VIII-1-6- Les paramètres biologiques**VIII-1-6-1- La TSH us**

Le profil hormonal des patients révèle qu'ils étaient tous en euthyroïdie biologique avec une moyenne de TSH us à $1,82 \pm 1,12 \mu\text{U/mL}$ [0,33- 4,02].

VIII-1-6-2- Les marqueurs tumoraux**VIII-1-6-2-1- La calcitonine****VIII-1-6-2-1-1- La moyenne de CT en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion**

La moyenne de CT chez l'ensemble des patients est de $1058,30 \pm 1048,06 \text{ pg/mL}$ [16,88-4080]. Il n'existe pas de différence de moyenne de CT dans les deux sexes ($p = 0,93$), ni dans les deux groupes de patients ($p = 0,32$) et encore moins en fonction du type de lésion ($p = 0,88$) (Tableau XI).

Tableau XI: Moyennes de CT en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion

Caractéristiques	Moy \pm ET (pg/mL)	<i>p</i>
Sexe		
Homme	1112,26 \pm 1200,28	0,93
Femme	896,43 \pm 362,65	
Groupe		
Groupe 1	2005,43 \pm 2000,70	0,32
Groupe 2	821,52 \pm 540,17	
Lésion		
Nodule	1592,03 \pm 1882,49	0,88
Ganglion	1069,39 \pm 1057,42	
Masse	678,06 \pm 837,12	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* est obtenu par le test T de Student pour la comparaison de 2 moy et
Le test d'Anova pour 3 moy

VIII-1-6-2-1-2- Moyenne de la CT dans les différentes tranches d'âges

Chez nos patients, nous remarquons qu'il existe un pic de CT chez les hommes dans la tranche d'âge de 40-50 ans, et un pic chez la femme dans la tranche d'âge < 40 ans et 40-50 ans (figure 33). Néanmoins, il n'existe pas de différence de moyennes de CT dans les différentes tranches d'âges chez les femmes ($p = 0,63$), de même que chez les hommes ($p = 0,70$) (Tableau XII).

Tableau XII: moyennes de CT dans les différentes tranches d'âge en fonction du sexe

Tranches d'âge	Moy ± ET	<i>p</i>	Moy ± ET	<i>p</i>
	(pg/mL) (hommes)		(pg/mL) (femmes)	
< 40 ans	646,37 ± 594,47		1082,59 ± 321,86	
40-50 ans	1836,85 ± 1311,48	0,70	1000,00	0,63
51-61 ans	924,65 ± 763,76		658,48 ± 478,73	
62-77 ans	1076,70 ± 1582,20		-	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu pour les 2 sexes par l'analyse de variance (Anova)

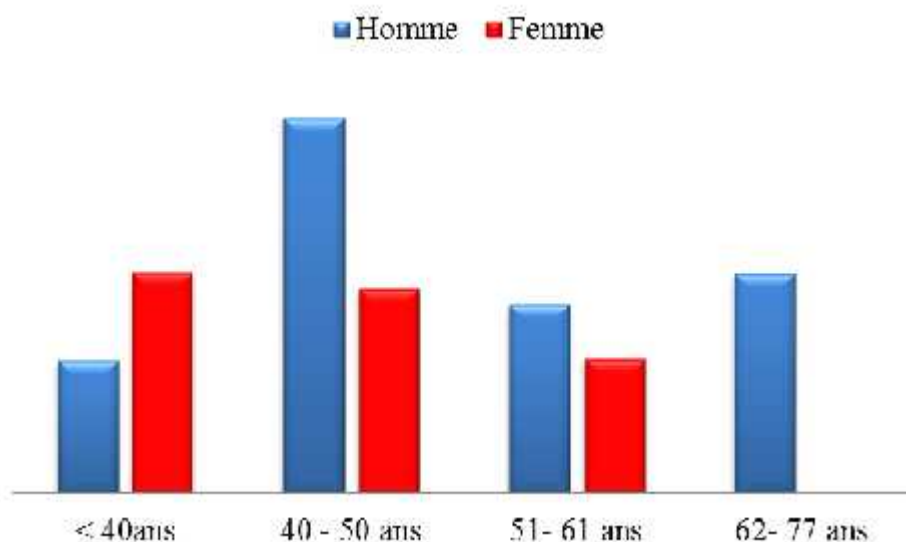


Figure 33: Moyenne de CT dans les différentes tranches d'âges

VIII-1-6-2-2- L'ACE

VIII-1-6-2-2-1 Moyenne de l'ACE en fonction du sexe, du groupe et du type de lésion

La moyenne d'ACE dans la population est de $85,49 \pm 199,43$ ng/mL [0.33-860]. Il n'existe pas de différence de moyenne d'ACE ni en fonction du sexe, ni en fonction du groupe ni même qu'en fonction du type de lésion avec un *p* respectivement de 0,99, 0,43 et 0,13 (Tableau XIII).

Tableau XIII: Moyennes d'ACE en fonction du sexe, du groupe et de type de lésion

Caractéristiques	Moy ± ET (ng/mL)	<i>p</i>
Sexe		
Homme	101,92 ± 227,82	0,99
Femme	36,21 ± 56,59	
Groupe		
Groupe1	88,47 ± 170,63	0,43
Groupe2	84,75 ± 211,07	
Lésion		
Nodule	88,47 ± 170,63	0,13
Ganglion	84,75 ± 211,07	
Masse	88,47 ± 170,63	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* est obtenu par les tests non paramétriques (de Mann-Withney pour 2 moy et de Kruskall-Wallis pour 3 moy)

VIII-1-6-2-2-2- Moyenne d'ACE dans les différentes tranches d'âges

Il existe une différence significative des moyennes d'ACE dans les différentes tranches d'âges et ce dans les deux sexes avec un $p = 0,05$ chez les hommes et $p = 0,008$ chez les femmes (Tableau XIV). Un pic d'ACE est retrouvé dans la tranche d'âge 40-50 ans aussi bien chez les hommes que chez les femmes (figure 34).

Tableau XIV: Moyennes d'ACE dans les différentes tranches d'âges

Tranche d'âges	Moy ± ET (ng/mL) (Hommes)	<i>p</i>	Moy ± ET (ng/mL) (femmes)	<i>p</i>
< 40 ans	37,06 ± 62,16		12,27 ± 8,83	
40-50 ans	409,60 ± 421,58	0,05	137,00	0,008
51-61 ans	43,30 ± 50,02		9,76 ± 5,55	
62-77 ans	9,83 ± 11,51		-	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu pour les 2 sexes par le test de Kruskall-Wallis.

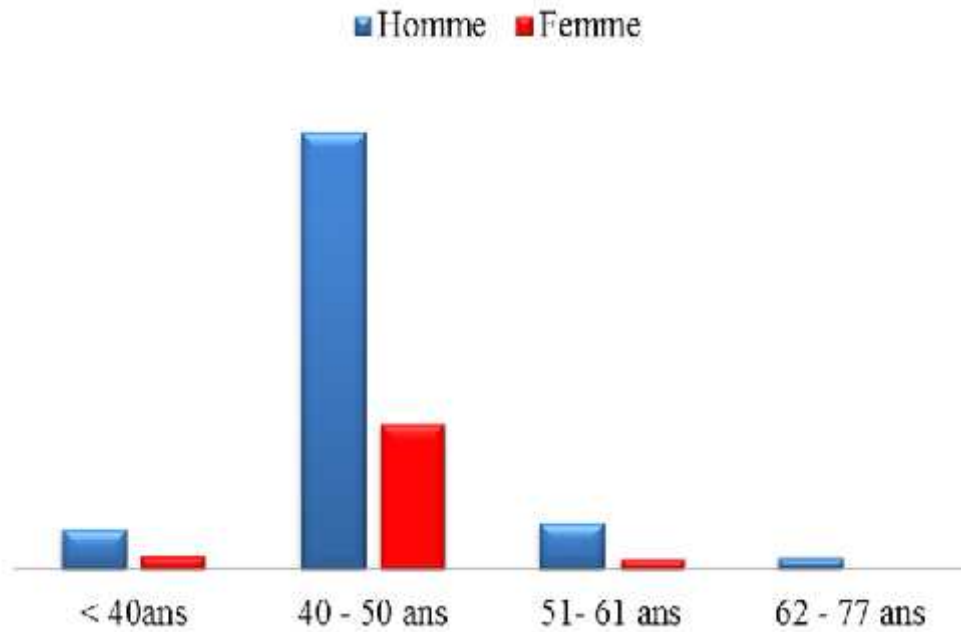


Figure 34: Moyenne d'ACE dans les différentes tranches d'âges

VIII-1-6-3- La Calcitonine in-Situ

Dans les 45 lésions ponctionnées, 78% avaient un taux de CT in-situ supérieur à 10 pg/mL (seuil de la trousse de dosage) (figure 35).

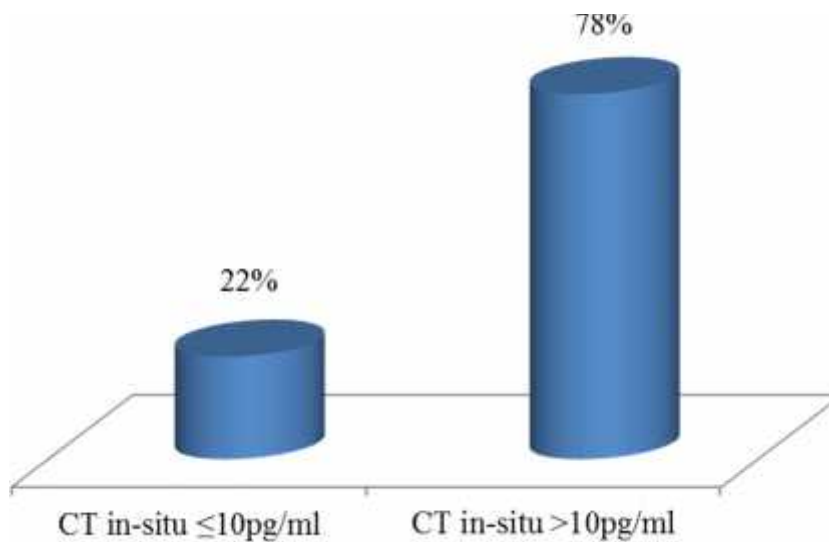


Figure 35: Taux de CT in-situ dans les lésions ponctionnées

VIII-1-6-3-1- La Calcitonine in-situ dans les différentes tranches d'âges et dans les 2 sexes

La moyenne de CT in-situ dans l'échantillon est de $903,8 \pm 1572,64$ pg/mL [0,21- 9690,13].

Un pic de CT in-situ est retrouvé dans la tranche d'âge < 40 ans chez les hommes et dans la tranche d'âge 51-61 ans chez les femmes (figure 36). Cependant la moyenne de CT in-situ est identiques dans les différentes tranches d'âges et ce dans les deux sexes avec un $p = 0,11$ chez les hommes et un $p = 0,28$ chez les femmes (Tableau XV).

Tableau XV: Moyennes de CT in-situ chez les différentes tranches d'âges des 2 sexes

Tranches d'âges	Moy \pm ET (pg/mL) Hommes	p	Moy \pm ET (pg/mL) Femmes	p
< 40 ans	1330,64 \pm 738,83		1414,60 \pm 1252,76	
40-50 ans	675,25 \pm 887,75	0,11	47,37 \pm 20,96	0,28
51-61 ans	768,21 \pm 956,48		3367,32 \pm 5479,32	
62-77 ans	426,24 \pm 592,11		-	

Moy: moyenne, ET: écart type, p obtenu par le test de Kruskal-Wallis.

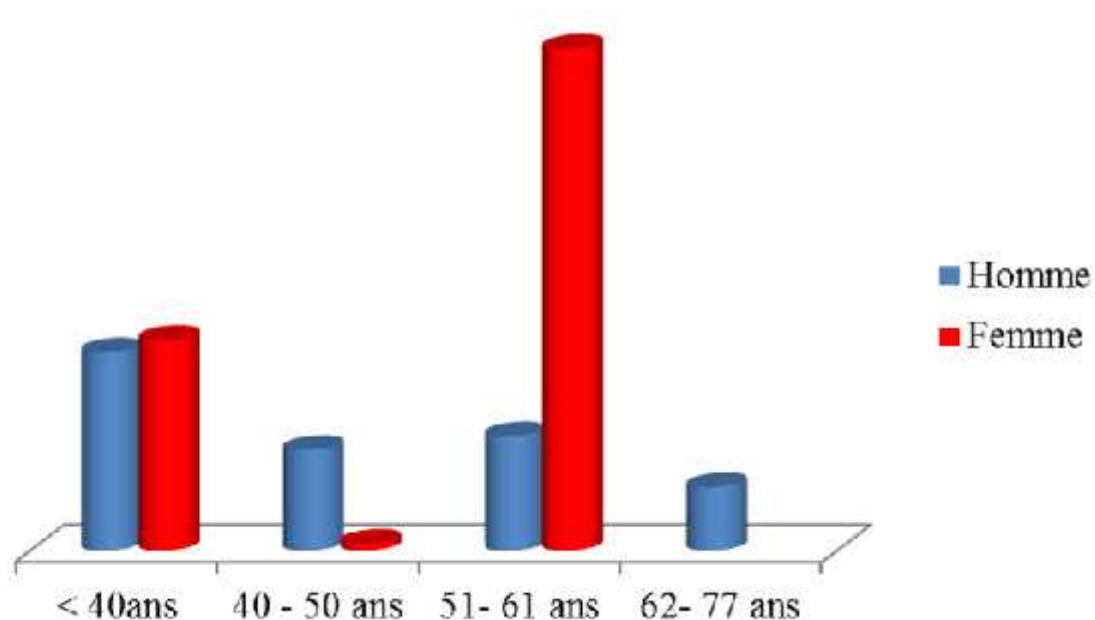


Figure 36: CT in-situ dans les différentes tranches d'âge

VIII-1-6-3-2- La Calcitonine in-situ en fonction du type de lésion et des résultats de l'examen histologique

Les valeurs de CT in-situ ne diffèrent pas selon le type de lésion ($p = 0,76$), cependant il existe une différence significative de CT in-situ dans les lésions bénignes par rapport aux lésions porteuses de CMT ($p = 0,000$) (Tableau XVI).

Tableau XVI: Moyennes de CT in-situ en fonction du type de lésion et des résultats de l'histologie

Caractéristiques	Moy ± ET (pg/mL)	<i>p</i>
Lésion		
Nodule	490,91 ± 561,22	0,76
Ganglion	999,60 ± 1744,84	
Masse	878,28 ± 1190,79	
Histologie		
CMT -	7,01 ± 6,09	0,000
CMT +	1268,09 ± 1742,44	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* est obtenu par le test de Mann-Withney pour la comparaison de 2 moy et celui de Kruskall-Wallis pour 3 moy.

VIII-1-6-4- Le ratio de CT

Dans les 45 lésions ponctionnées, la moyenne du ratio de CT est de $0,96 \pm 1,58$ [0- 9,7].

VIII-1-6-4-1- Le ratio de CT dans les différentes tranches d'âges et dans les 2 sexes

Chez les patients de sexe masculin, il existe une différence significative de moyennes du ratio de CT dans les différentes tranches d'âges ($p = 0,01$), ceci n'est pas retrouvée chez les patients de sexe féminin ($p = 0,49$) (Tableau XVII).

Tableau XVII: Moyennes du ratio de CT dans les différentes tranches d'âges chez les 2 sexes

Tranches d'âges	Moy ± ET	<i>p</i>	Moy ± ET	<i>p</i>
	Hommes		Femmes	
< 40 ans	1,76 ± 0,93	0,01	1,61 ± 1,49	0,49
40-50 ans	0,54 ± 0,71		0,04 ± 0,02	
51-61 ans	0,58 ± 0,71		3,6 ± 5,27	
62-77 ans	0,46 ± 0,38		-	

Moy: moyenne, ET: écart type, *p* obtenu par le test de Kruskall-Wallis.

Nous notons un pic du ratio de CT chez les hommes dans la tranches d'âges de moins de 40 ans et un pic de ratio chez les femmes dans la tranches d'âges de 51-61 ans, au même titre que pour la CT in-situ (figure 37).

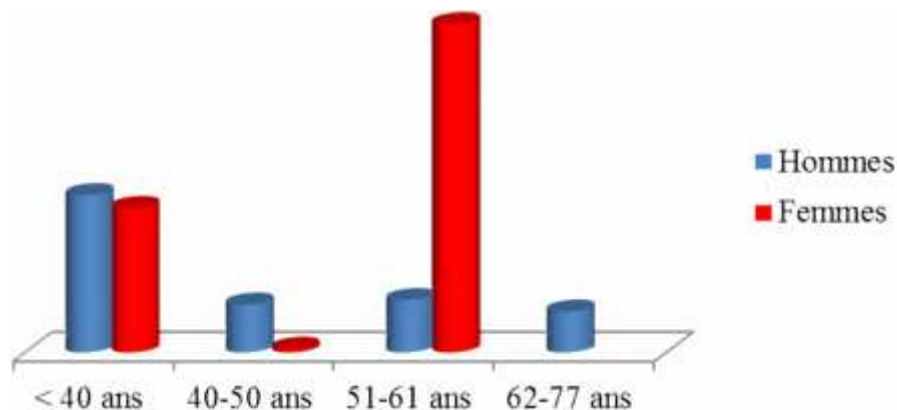


Figure 37: Ratio de CT dans les différentes tranches d'âges chez les 2 sexes

VIII-1-6-4-2- Le ratio de CT en fonction du type de lésion et des résultats de l'examen histologique

Dans notre échantillon, on ne retrouve pas de différence significative du ratio de CT dans les ganglions, les nodules ou les masses cervicales ($p = 0,76$), cependant ce ratio diffère en fonction du résultat de l'examen histologique définitive ($p = 0,000$) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: Moyenne du ratio de CT en fonction du type de lésions et du résultat de l'histologie

Critères de jugements	Moy \pm ET	p
Lésion		
- Nodule	0,71 \pm 0,84	0,76
- Ganglion	1,02 \pm 1,75	
- Masse	0,88 \pm 0,66	
Histologie		
CMT -	0,16 \pm 0,21	0,000
CMT +	1,28 \pm 1,78	

Moy: moyenne, ET: écart type, p obtenu par le test de Mann-Withney pour la comparaison de 2 moy et celui de Kruskall- Wallis pour 3 moy.

VIII-1-7- La chirurgie

Tous nos patients ont été opérés et /ou réopérés, la chirurgie a permis de retirer un maximum de lésions dont les 45 ponctionnées, la prise en charge dans les 2 groupes était la suivante:

VIII-1-7-1- La chirurgie dans le groupe 1

Un patient a été opéré à l'hôpital de Mostaganem et les 3 autres au CHU Tlemcen (service de chirurgie A), ils ont bénéficié d'emblée d'une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire:

- Deux patients ont eu un curage récurrentiel et jugulo carotidien bilatéral
- Un patient a eu un curage récurrentiel, jugulo carotidien bilatéral et spinal droit
- Un patient a eu un curage jugulo carotidien droit incomplet (lésions très invasive)

Le nombre global de lésions retiré est de 112: 8 nodules et 104 ganglions (Tableau XIX), avec une moyenne de $26 \pm 11,04$ lésions par patient. 5/8 nodules soit 62,5% et 33/104 ganglions soit 32% étaient des CMT.

Tableau XIX: Répartition de lésions retirées dans le groupe 1

Patient	Nombre de nodules retirés (n = 8)	Nombre de ganglions retirés (n = 104)
Patient 1	01	18
Patient 2	03	15
Patient 3	02	35
Patient 4	02	36

VIII-1-7-2- La chirurgie dans le groupe 2**VIII-1-7-2-1- Geste opératoire initial**

Pour les 16 patients de ce groupe, la prise en charge chirurgicale initiale (avant inclusion dans l'étude) était très hétérogène, à l'étude des dossiers des patients, nous avons relevés les gestes opératoires résumés dans le tableau XX.

Tableau XX: nature du geste opératoire initial chez les patients du groupe 2

Geste opératoire	Effectif	Pourcentage
Loboisthmectomie D/ G	02	12,5%
Thyroïdectomie totale	04	25%
TT+ Curage récurrentiel unilat	01	06,25%
TT + curage JC unilat	03	18,75%
TT+ curage récurrentiel et JC unilat	01	06,25%
TT+ curage JC bilat	01	06,25%
TT+ curage incomplet	04	25%
Total	16	100%

D: droit, G: gauche, TT: Thyroïdectomie totale, unilat: unilatéral, JC: jugulo-carotidien

VIII-1-7-2-2- Reprises chirurgicales avant inclusion dans l'étude

Avant inclusion dans l'étude, certains patients du groupe 2 ont bénéficié de reprises chirurgicales suite à l'apparition d'ADP cervicales au cours de l'évolution, elles se résument comme suit (figure 38):

- Une reprise chirurgicale chez 1 patient, soit 6,25%
- Deux reprises chirurgicales chez 1 patient, soit 6,25%
- Trois reprises chirurgicales chez 3 patients, soit 18,75%
- Les 11 patients restants (68,75%) n'ont pas eu de reprise chirurgicale

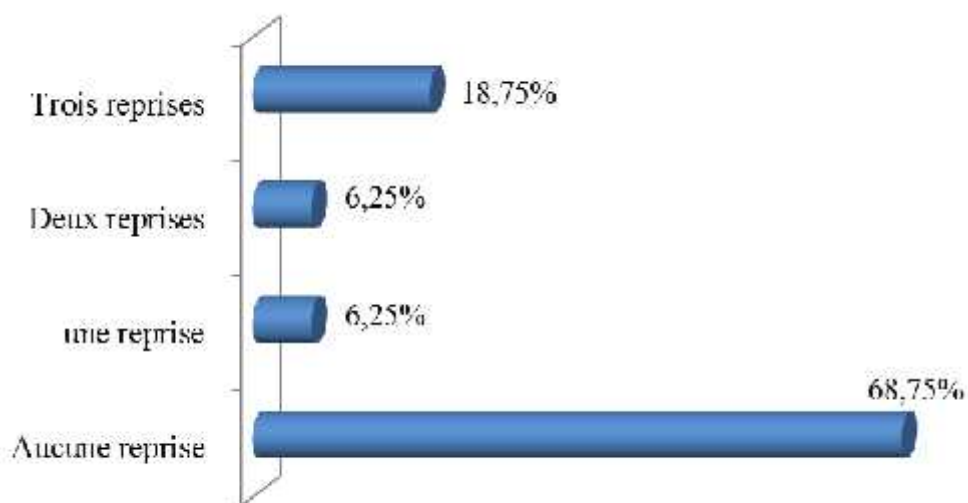


Figure 38: Nbre de reprises chirurgicales chez les patients du groupe 2 avant inclusion

VIII-1-7-2-3- Geste opératoire après inclusion dans l'étude

La prise en charge chirurgicale a consisté en (Figure 39):

- Une totalisation avec curage récurrentiel (CR) et jugulo carotidien bilatéral (JC) chez deux patients soit 12,5% des cas.
- Un Curage central et jugulo carotidien bilatéral chez: 10 patients soit 62,5% des cas.
- Le geste était incomplet chez quatre patients soit 25% des cas.

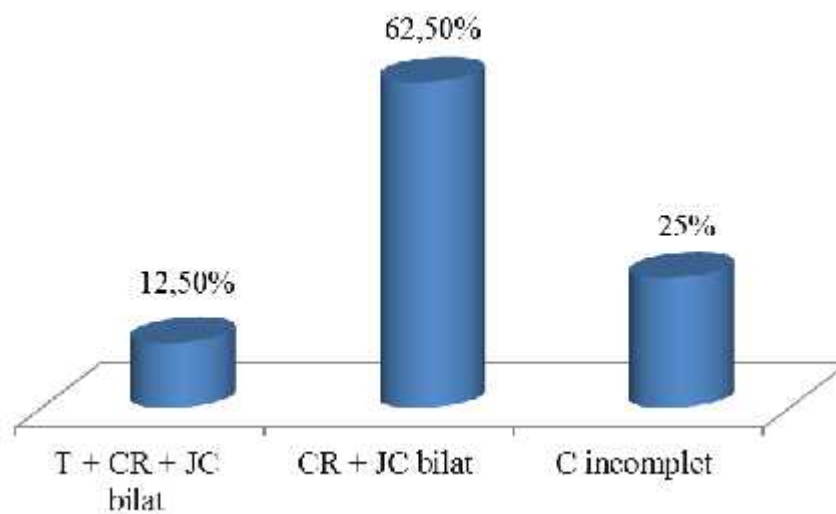


Figure 39: Nature du geste opératoire chez les patients du groupe 2 après inclusion

VIII-1-7-2-4- Le nombre de ganglions retirés

Dans le groupe 2, le nombre total de ganglions retirés est de 219 lésions, avec une moyenne de $15,44 \pm 12,01$ ganglions par patient:

- Quatre patients avaient moins de 10 ganglions retirés soit 25% des cas.
- Dix patients avaient entre 10 et 20 ganglions retirés soit 62,5% des cas
- Deux patients avaient plus de 20 ganglions retirés, dont un avec 32 ganglions et l'autre avec 52 ganglions extirpés suite au geste opératoire soit 12,5 % des cas (figure 40)

Parmi les 219 lésions, 105 sont des métastases de CMT soit 48%.

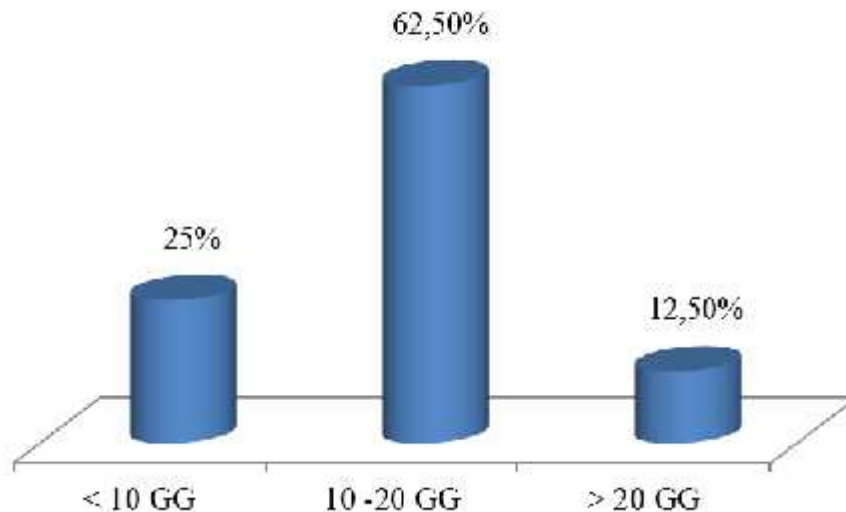


Figure 40: Répartition des ganglions retirés chez les patients du groupe 2

Au total: la chirurgie a permis de retirer les huit nodules thyroïdiens ponctionnés et 323 ganglions cervicaux dont les 35 ponctionnés et les deux masses cervicales.

VIII-1-7-3- Morbimortalité opératoire

Sur les 20 patients, nous déplorons le décès d'un patient (groupe 2) en post opératoire immédiat (après 03 jours d'hospitalisation en réanimation). Il avait fait un arrêt cardiaque en per-opératoire.

Par ailleurs, quatre patients du groupe 2 ont présenté une paralysie récurrentielle définitive (20%), trois au bout de la 4^{ème} reprise et un patient au bout de la 3^{ème} reprise. Un seul patient du groupe 1 a présenté une hypocalcémie persistante.

VIII-1-8- Histologie

VIII-1-8-1- Examen extemporané

L'examen anatomopathologique extemporané a été réalisé chez 2 patients uniquement (10%), il a conclu à un CMT dans les 02 cas.

VIII-1-8-2- L'examen anatomo-pathologique définitif

La confirmation diagnostique du CMT s'est faite sur la pièce anatomopathologique et/ ou immunomarquage, nous avons eu (figure 41):

- Un CMT diagnostiqués après la première chirurgie: 15 cas (75%)
- Un CMT diagnostiqués après une reprise chirurgicale: 03 cas (15%)

- Un carcinome vésiculaire (CV) dont le diagnostic est redressé après une reprise chirurgicale: 01 cas (5%),

- Un carcinome mixte (CV+CMT) diagnostiqué après une première chirurgie: 01cas (5%).

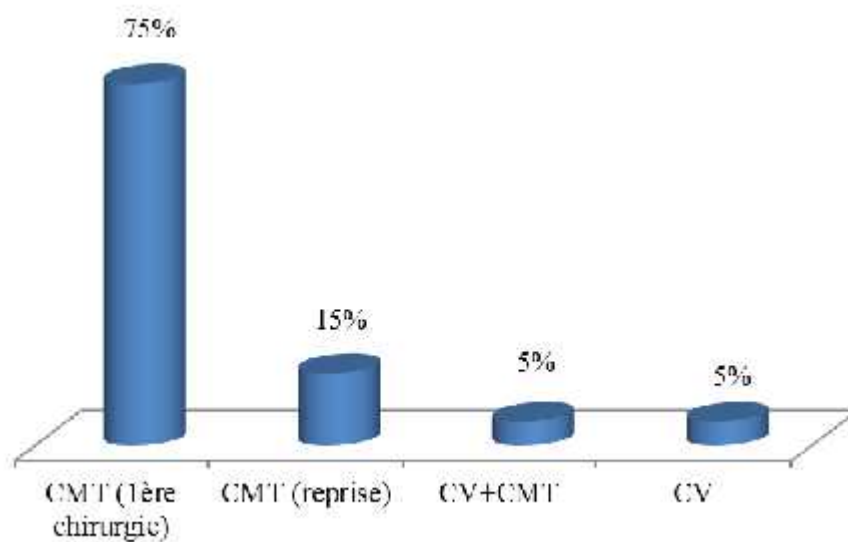


Figure 41: Résultats de l'histologie définitive

VIII-1-8-2-1- Sièges initial du CMT

Pour les patients du groupe 1, le siège du nodule porteur de CMT était déterminé en temps réel, pour les patients du groupe 2, ces données ont été retrouvées dans les dossiers des patients.

Au total les lésions de CMT étaient (figure 42):

Unilatérales chez 17 patients (89%):

- Au niveau du lobe D chez 11 cas (58%)
- Au niveau du lobe G chez 6 cas (31%)

Bilatérales dans 2 cas (11%) dont un RET + et l'autre non étiqueté sur le plan génétique.

Pour rappel un patient avait une histologie définitive de CV donc non pris-en considération dans la description des lésions.

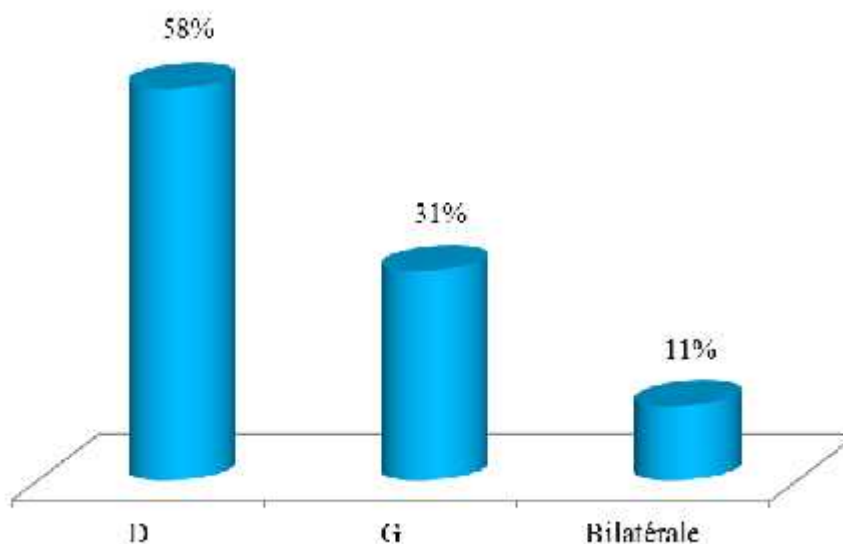


Figure 42: Localisations des lésions de CMT

VIII-1-8-2-2- Mesurations de la tumeur initiale

La mensuration moyenne de la lésion de CMT est de $25,11 \pm 14,13$ mm [6-53 mm].

Il n'existe pas de différence entre les moyennes de mensurations de la lésion de CMT dans les 2 groupes ($p = 0,18$) (Tableau XXI).

Tableau XXI: Moyennes des mensurations de la lésion de CMT dans les 2 groupes

Groupe	Moy \pm ET (mm)	p
Groupe 1	$18,5 \pm 12,87$	0,18
Groupe 2	$29,26 \pm 13,96$	

Moy: moyenne, ET: écart type, p obtenu par le test T de Student.

VIII-1-8-2-3- Le stroma tumoral

La nature du stroma est un élément déterminant du CMT, dans les 19 lésions étiquetées comme telles, il était (figure 43):

- Amyloïde chez 12 patients soit 63% des cas
- Hyalin chez 5 patients soit 26% des cas
- Non décrit chez 2 patients soit 11% des cas

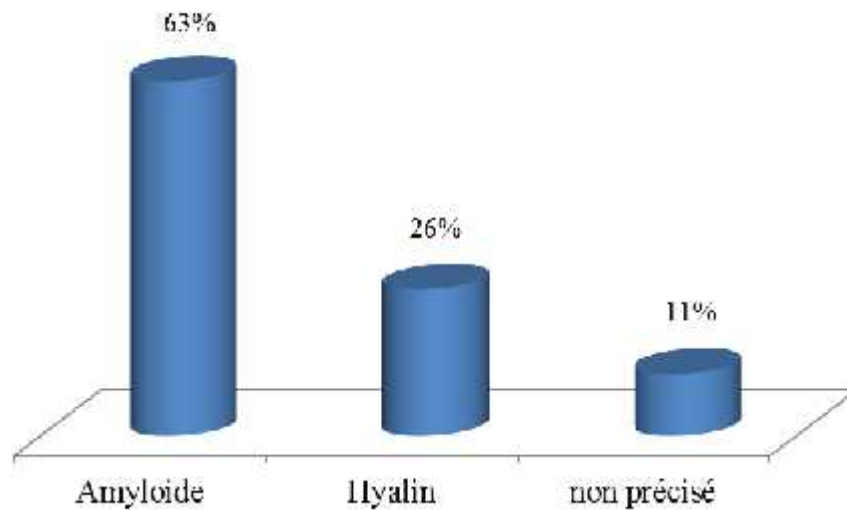


Figure 43: Nature du stroma dans les lésions de CMT

VIII-1-8-2-4- Autres éléments histopathologiques

Les embols vasculaires étaient présents chez 9 cas (47%), l'effraction de la capsule nodulaire chez 8 cas (42%) et celle de la capsule lobaire chez 2 cas (11%) (figure 44).

Chez 2 cas les 2 capsules étaient envahies simultanément (11%).

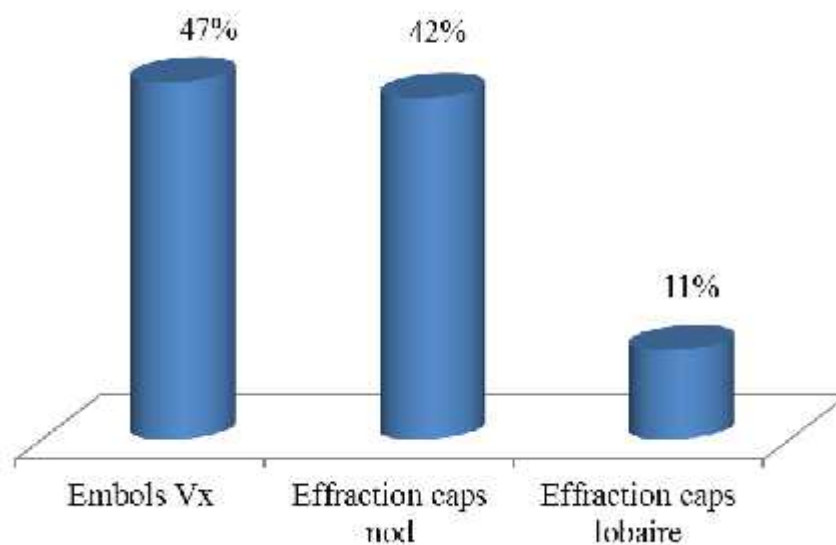


Figure 44: Eléments histopathologiques associés aux lésions de CMT

VIII-1-8-2-5- Classification TNM

À l'issue de la chirurgie, la classification TNM des 19 patients porteurs de CMT est la suivante (figure 45):

- Deux patients sont classés PT1a soit 10,5% des cas
- Quatre patients sont classés PT1b soit 21% des cas
- Sept patients sont classés PT2 soit 37% des cas
- Cinq patients sont classés PT3 soit 26,5% des cas
- Un patient est classé PT4a soit 05% des cas

Pour l'envahissement ganglionnaire (figure 46):

- Quatre patients sont classés N0 soit 21% des cas
- Trois patients sont classés N1a soit 16% des cas
- Douze patients sont classés N1b soit 63% des cas

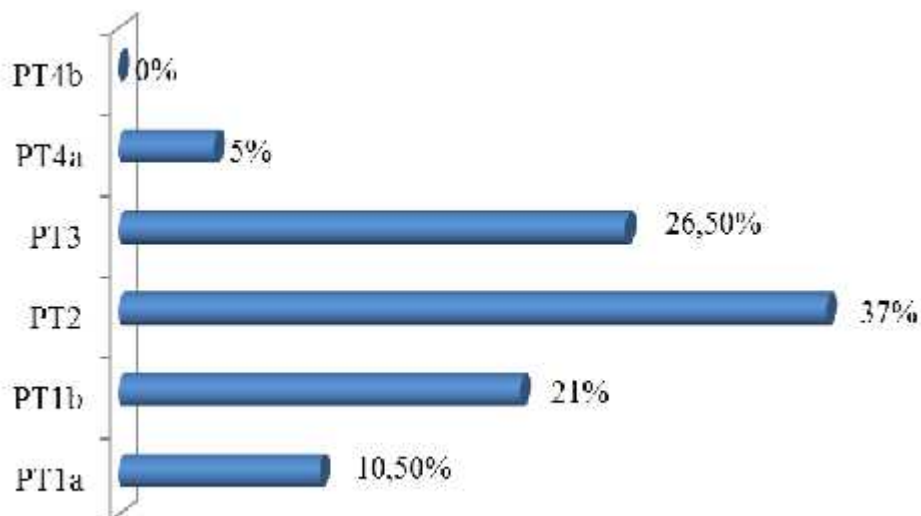


Figure 45: Classification des lésions chez les patients porteurs de CMT

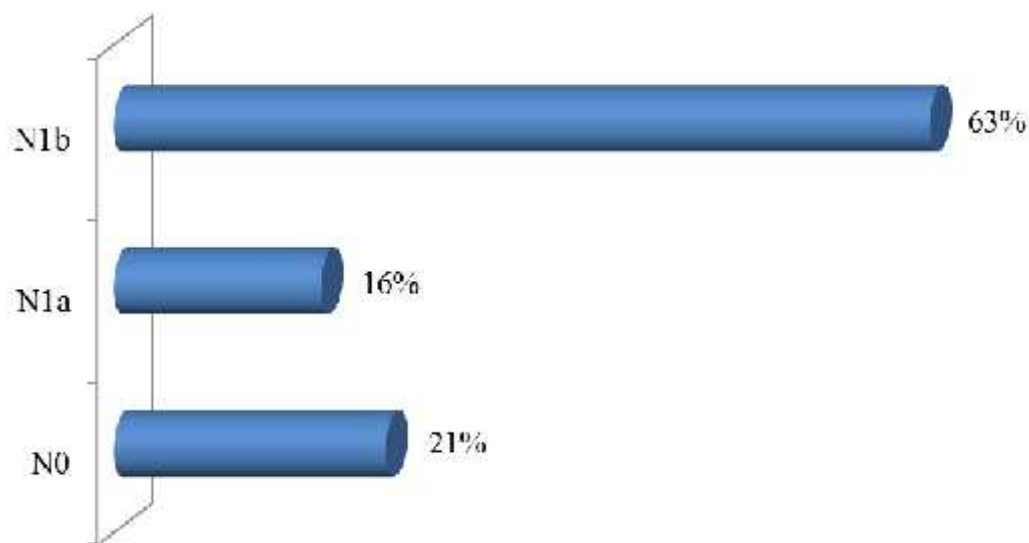


Figure 46: Envahissement ganglionnaire chez les patients porteurs de CMT

VIII-1-8-2-6- Résultats histologiques de l'ensemble des lésions retirés au cours de l'étude

Au cours de cette étude, cinq des huit nodules thyroïdiens étaient des CMT. Le nombre total de ganglions retirés est de 323 ganglions dont 138 métastases de CMT, réparties en (Tableau XXII):

- Trente-trois métastases de CMT sur les 104 ganglions retirés dans le groupe 1, soit 32%.
- Cent cinq métastases de CMT sur les 219 ganglions retirés, dans le groupe 2, soit 48%.

Tableau XXII: Résultats histologiques du curage ganglionnaire

Résultat du curage	Groupe 1		Groupe 2		Total	
	Effectif (n = 104)		Effectif (n = 219)		Effectif (n = 323)	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
GG malins	33	32%	105	48%	138	43%
GG bénins	71	68%	114	52%	185	57%

GG : ganglion.

VIII-1-8-2-7- L'immunohistochimie

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 12 patients (60%), quatre du groupe 1 et huit du groupe 2. Chez les 8 patients restants, le diagnostic de CMT était déjà posé par l'examen anatomopathologique conforté par un taux de CT supérieure à 500 pg/mL dans tous les cas (figure 47).

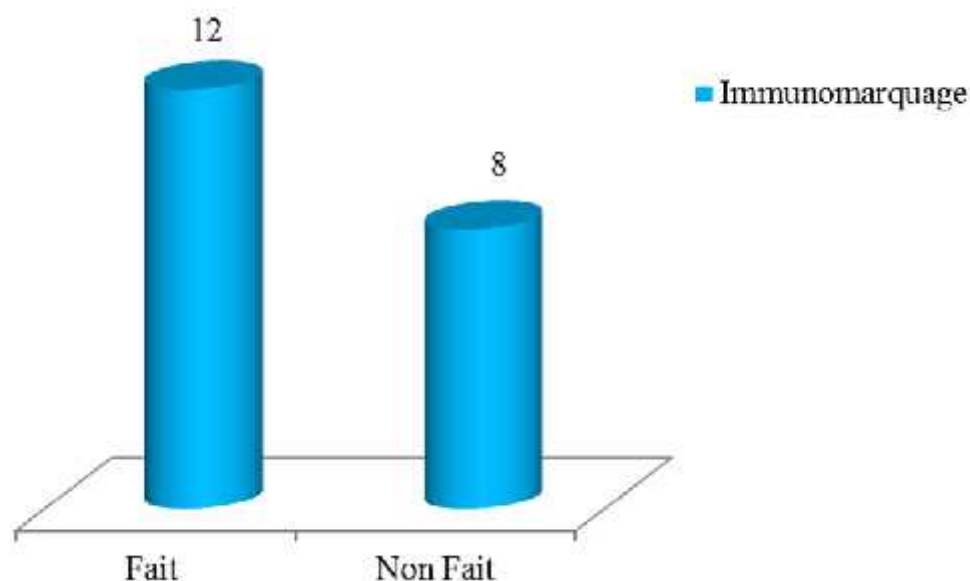


Figure 47: Réalisation de l'immunomarquage

L'immunomarquage a donné les résultats suivants (Tableau XXIII):

- Dans le groupe 1, l'immunomarquage à la CT était positif dans tous les cas, celui de la Tg était positif chez un cas correspondant à une tumeur mixte.
- Dans le groupe 2, l'immunomarquage à la CT était positif chez 07 patients, conforté par un marquage positif soit à la CGA, soit à la NSE et à la synaptophysine.

Un patient avait un marquage CT négatif et Tg positif, il s'agit du patient porteur d'un CV.

Tableau XXIII: Résultat de l'immunomarquage

Immunomarquage	Groupe 1 (n = 04)		Groupe 2 (n = 8)	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
CT seule	03	-	02	01
CT + CGA	01	-	04	-
CT + CGA+ NSE+ Synapto	-	-	01	-
Tg	01	03	01	07

VIII-1-8-2-8- Résultats histologiques des lésions ponctionnées

L'examen histologique +/- immunohistochimique des 45 lésions ponctionnées initialement a permis de conclure aux résultats suivants:

- Le CMT était retrouvé dans 32 lésions dont 5/8 nodules, 25/35 ganglions et dans les deux masses cervicales.
- Les 13 lésions restantes n'étaient pas des CMT, neuf lésions étaient des vrais négatifs et quatre lésions étaient porteuses d'un CV.

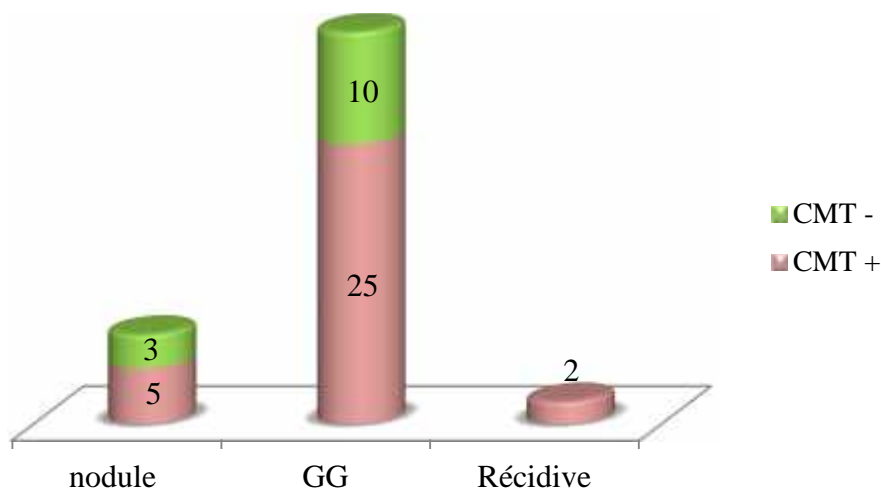


Figure 48: Résultats histologiques des lésions ponctionnées

VIII-2- ETUDE ANALYTIQUE

VIII-2-1- Étude de corrélation des différents marqueurs tumoraux

Il existe une corrélation statistiquement significative entre la CT in-situ et les différents marqueurs tumoraux, les résultats sont résumés dans le Tableau XXIV:

Tableau XXIV: Corrélation de la CT in-situ avec les différents marqueurs tumoraux

	CT in-situ	
	r	P
CT	0,53	0,000
ACE	0,32	0,02
Ratio CT	0,83	0,000

r: coefficient de corrélation de Spearman

VIII-2-2- Performances diagnostiques des tests appliqués

VIII-2-2-1- Performances diagnostiques de la cytoponction

Tableau XXV: Résultats de la cytoponction par rapport à l'examen histologique

Test	Anapath (CMT+)	Anapath (CMT-)	Total
Cyto +	17	1	18
Cyto -	15	12	27
Total	32	13	45

Cyto: cytoponction, anapath: examen anatomopathologique

À partir du tableau de contingence (Tableau XXV), nous pouvons établir la sensibilité et la spécificité de la cytoponction pour le diagnostic du CMT, elles sont respectivement de 53,12 et 92,30%.

VIII-2-2-2- Performances diagnostiques de la CT in-situ

La courbe ROC établie pour la CT in-situ indique que cet examen a une très bonne valeur diagnostique puisque l'aire sous la courbe est estimée à 0,998 (figure 48). Ceci étant statistiquement significatif avec un $p < 0,0001$ (Tableau XXVI).

Le point d'inflexion de la courbe correspond au seuil $> 22,99$ pg/mL. Il s'agit de la valeur offrant le meilleur compromis entre la sensibilité (96,87%) et la spécificité (100%) (Tableau XXVII).

L'index de Youden à 0,96 (proche de 1) indique que la CT in-situ est un très bon examen pour le diagnostic du CMT. La proportion de patients bien classés par ce test est de 97,7% des sujets (Tableau XXVII).

Tableau XXVI: Données de la courbe ROC de la CT in-situ

Variables	CT in-situ
Variables de classification	Anapath +/- immuno marquage
Taille de l'échantillon	45
Anapath (+)	32
Anapath (-)	13
Prévalence du CMT	71,1%
Aire sous la courbe (AUC)	0,998
IC _{95%}	[0,917- 1]
Test Z	124,015
Seuil de signification <i>p</i> (aire=0,5)	< 0,0001

Tableau XXVII: Indicateurs de la valeur informative de la CT in-situ

Indices	Valeurs
Seuil	> 22,99
Sensibilité	0,9687
Spécificité	1
Bien classés	97,7
Index de Youden (J)	0,9688
VPP	1
VPN	0,929

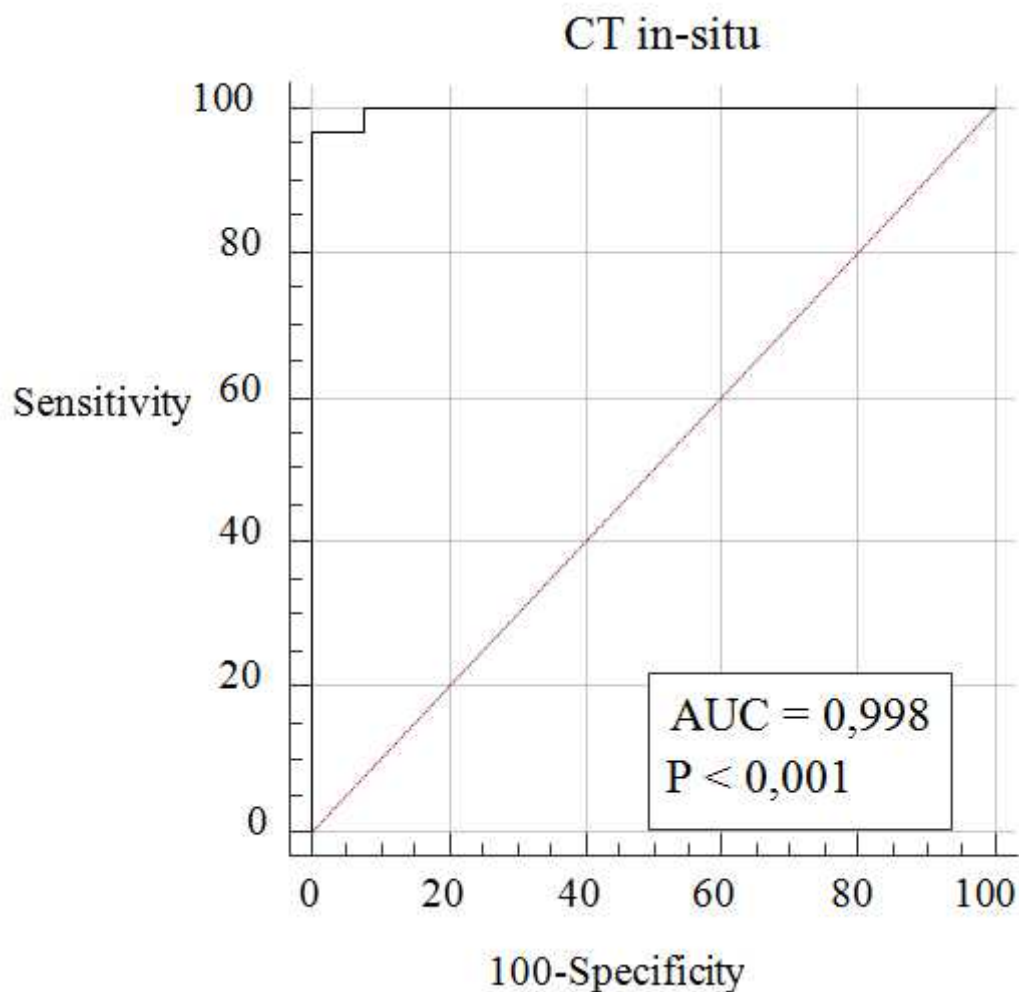


Figure 49: Courbe ROC de la CT in-situ

En se basant sur le seuil de CT in-situ > 22,99 pg/mL, le tableau de contingence résumant les résultats de la CT in-situ par rapport à l'examen histologique définitif sont les suivants: (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII: Résultats de la CT in-situ par rapport à l'histologie

Test	Anapath (CMT+)	Anapath (CMT-)	Total
CT in-situ +	31	0	31
CT in-situ -	1	13	14
Total	32	13	45

Anapath: examen anatomopathologique

VIII-2-2-3- Les performances diagnostiques du Ratio de CT

La courbe ROC établie pour le ratio de CT indique que c'est un paramètre qui a une bonne valeur diagnostique avec une aire sous la courbe estimée à 0,889 (figure 49). Ceci étant statistiquement significatif avec un $p < 0,0001$ (Tableau XXIX).

Le point d'inflexion de la courbe correspond à la valeur seuil du ratio $> 0,64$, il s'agit de la valeur offrant le meilleur compromis entre la sensibilité (62,5%) et la spécificité (100%) (Tableau XXX).

L'index de Youden à 0,625 indique que le ratio de CT demeure un paramètre assez intéressant pour le diagnostic du CMT.

La proportion de patients bien classés par ce test est de 73,33% des sujets (Tableau XXX).

Tableau XXIX: Données de la courbe ROC pour le Ratio de CT

Variables	CT in-situ
Variables de classification	Anapath +/- immuno marquage
Taille de l'échantillon	45
Anapath (+)	32
Anapath (-)	13
Prévalence du CMT	71,1%
Aire sous la courbe (AUC)	0,887
IC _{95%}	[0,745- 0,956]
Test Z	6,97
Seuil de signification p (aire=0,5)	$< 0,0001$

Tableau XXX: Indicateurs de la valeur informative du Ratio CT

Indices	Valeurs
Seuil	$> 0,64$
Sensibilité	0,625
Spécificité	1
Bien classés	73,33
Index de Youden (J)	0,625
VPP	1
VPN	0,52

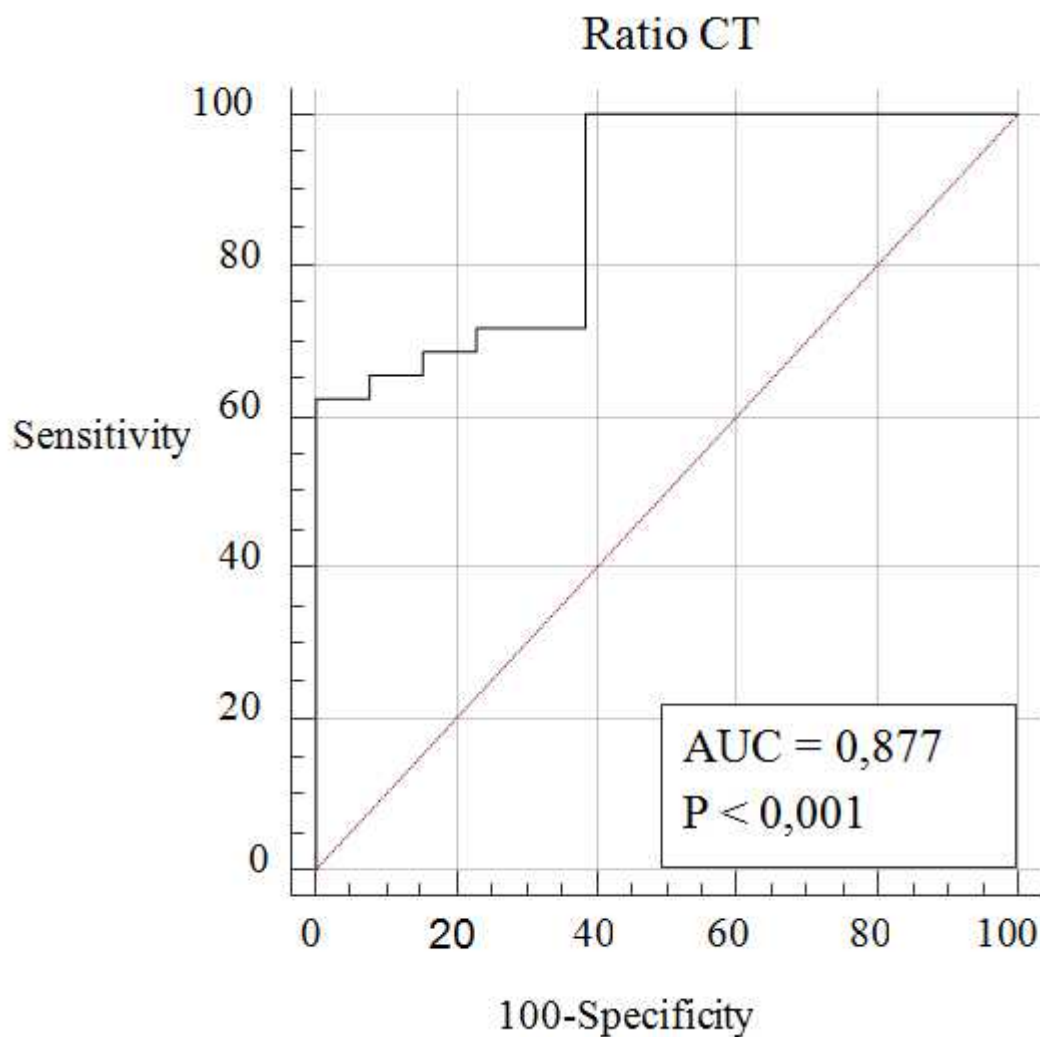


Figure 50: Courbe ROC du Ratio de CT

En se basant sur le seuil du ratio de CT $> 0,64$, le tableau de contingence résumant les résultats du ratio de CT par rapport à l'examen histologique définitif sont les suivants (Tableau XXXI):

Tableau XXXI: Résultats du Ratio de CT par rapport à l'histologie

Test	Anapath (CMT+)	Anapath (CMT-)	Total
Ratio de CT +	20	0	20
Ratio de CT-	12	13	25
Total	32	13	45

Anapath: examen anatomo-pathologique.

En définitif, pour la CT in-situ en plus de la sensibilité et de la spécificité nous avons établi le coefficient de Yule (Q) = 1. Ceci indique qu'il existe une relation étroite entre la positivité du test et l'existence de la maladie. De plus, la probabilité d'avoir un CMT en cas de CT in-situ positive (VPP) est de 100% et la probabilité de ne pas avoir un CMT en cas de CT in-situ négative (VPN) est de 92,9% (Tableau XXXII).

Pour le Ratio de CT, le coefficient de Yule (Q) = 1 rend compte de la forte valeur diagnostique de cet indice. La probabilité d'avoir un CMT en cas de Ratio de CT positif (VPP) est de 100%, cependant la probabilité de ne pas avoir un CMT en cas de Ratio négatif (VPN) n'est que de 52% (Tableau XXXII).

Tableau XXXII: Tableau récapitulatif des performances diagnostiques des tests appliqués

Test	Valeur seuil	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Index de Youden	Coef de Yule (Q)
CT in-situ	> 22,99 pg/mL	96,87	100	100	92,9	0,9688	1
Ratio CT	> 0,64	62,5	100	100	52	0,625	1
Cytoponction	-	53,12	92,3	94,44	44,44	-	-

Coef : coefficient

VIII-2-2-4- Comparaison des deux courbes ROC (CT in-situ et Ratio de CT)

La comparaison entre la courbe ROC de la CT in-situ et celle du Ratio de CT est basée sur le test de Hanley, test non paramétrique d'approximation de l'erreur standard des AUC.

Nous faisons l'hypothèse nulle H0: la courbe ROC de la CT in-situ = la courbe ROC du Ratio de CT. L'application du test montre une différence significative entre les 2 courbes avec un $p = 0,02$ (Tableau XXXIV). Nous pouvons conclure que le dosage de la CT in-situ est un examen plus performant que le calcul du ratio de CT pour le diagnostic du CMT.

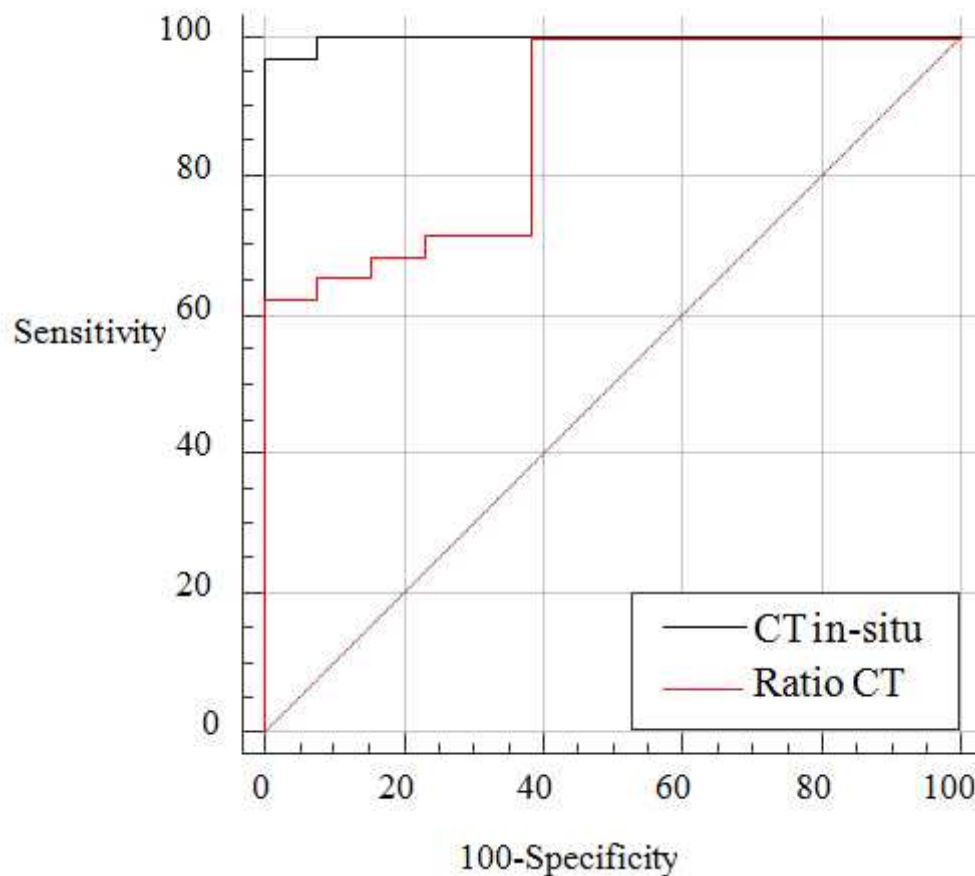


Figure 51: Comparaison entre les 2 courbes ROC (CT in-situ et Ratio de CT)

Tableau XXXIII: Propriétés des 2 courbes ROC

Courbe ROC	AUC	Erreur standard	IC95%
Courbe 1	0.998	0,00401	0,917 - 1,000
Courbe 2	0.877	0,0541	0,745- 0,956

Tableau XXXIV: Comparaison des deux courbes ROC

Indices	Valeurs
Différence entre les aires	0,120
Erreur standard	0,0523
IC 95%	0,0178- 0,223
Test Z	2,300
Seuil de signification (p)	0,02

VIII-2-3- Concordance entre les différents tests diagnostics

L'index kappa permet de quantifier le degré de concordance entre les résultats de 2 tests, plus la valeur de cet index est proche de 1 plus la concordance est importante.

En se basant sur ces données, le couple d'examen CT in-situ/ anapath offre un degré d'accord excellent avec un index kappa de 0,94. À contrario, le couple Cytoponction/ anapath offre un degré d'accord médiocre dans notre échantillon (Tableau XXXV).

Tableau XXXV: Concordance entre les différents tests diagnostics

Couple d'examens	Index Kappa	Degré d'accord
CT in-situ / anapath	0,94	Excellent
Ratio CT/ anapath	0,49	Moyen
Cytoponction / anapath	0,34	Médiocre
Cytoponction / CT in-situ	0,38	Médiocre

Tableau XXXVI: Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude

Critères d'évaluation	Moy ± ET	Min-Max	
Age (ans)	51,75 ± 14,45	28 -77	Nbre de patients : 20 (H: 15, F: 5) Groupe 1: 4 Groupe 2: 16
CT (pg/mL)	1058,3 ± 1048,06	16,88 ± 4080	
ACE (ng/mL)	85,49 ± 199,43	0,33 - 860	
Echographie			Nbre lésion: 119
Mensurations (mm):	21,94 ± 11,65	5- 60	
- Nod	25,96 ± 15,83	-	- Nod: 8
- GG	20,62 ± 10,74	-	- GG: 109
- Récidive	29 ± 1,41	-	- Récidive: 2
Cytoponction			Nbre lésion: 45/119
CMT + : 18			
- Nod : 4			- Nod: 8
- GG : 12	-	-	- GG: 35
- Récidive : 2			- Récidive: 2
CMT - : 27			
CT in-situ (pg/mL)	903,8 ± 1572,6	0,21 -9680,13	
- CMT +	7,01 ± 6,09	-	
- CMT -	1268,09 ± 1742,44	-	
Ratio CT	0,96 ± 1,58	0 - 9,7	
- CMT +	0,16 ± 0,21	-	
- CMT -	1,28 ± 1,78	-	
Anapath			
CMT + : 32			
- Nod: 5			
- GG: 25	-	-	
- Récidive: 2			
CMT - : 13			

Nbre: nombre, GG: ganglion, Nod: nodule, anapath: examen anatomo-pathologique.

CHAPITRE IX

DISCUSSION

Avant d'analyser et de discuter les résultats obtenus dans cette étude, il nous paraît nécessaire d'aborder les limites de ce travail, il s'agit essentiellement du nombre restreint de patients dû à la rareté de la pathologie. Les critères d'inclusion stricts que nous nous sommes imposés, bien que donnant plus de valeur à nos résultats, ont été un frein au recrutement de cas avérés.

Néanmoins, cette étude prospective a le mérite de faire partie des rares travaux qui se sont intéressés au sujet. De plus, et nonobstant ces difficultés, pour atteindre nos objectifs, l'analyse ne s'intéresse pas essentiellement aux patients, mais plutôt, aux lésions cervicales que présentent ces malades. 45 lésions ont été recrutées, chiffre non négligeable au regard de la littérature qui va être détaillée dans cette discussion.

De plus, tous les patients ont été suivis par un seul investigateur, de même que pour l'analyse cytologique et histologique (analyse aveugle et indépendante). Concernant le volet thérapeutique, seuls deux chirurgiens sont intervenus pour opérer nos patients. (exception faite pour un malade).

IX-1- Données épidémiologiques

Le CMT est un néoplasie représentant 3 à 15% de tous les cancers thyroïdiens selon les séries ^{(10), (14), (27), (32), (152), (156)}. Les travaux les plus souvent cités sont des études rétrospectives menées sur plus de 20 ans, notamment ; celles de Saad et al ⁽²⁸⁾ qui rapporte une fréquence de 9%, de Rossi et al ⁽²⁹⁾ et de Belgholm et al ⁽³⁰⁾ qui affichent toutes les deux une fréquence de 4%.

En Algérie, l'étude de Djemli ⁽¹⁶¹⁾ en 1981 conclut à une fréquence de 5,2%, confirmée par le travail de Benserai ⁽³⁴⁾ en 2004 (5,59%) puis, celui de Boudissa ⁽¹²⁾ en 2008 (6,35%).

La fréquence du CMT dans notre série est de 2,39%. Elle reste dans la fourchette basse par rapport à celle retrouvée dans la littérature. L'incidence du CMT en pathologie nodulaire thyroïdienne est comprise entre 0,3 et 2,85% selon les séries ^{(10), (21), (27), (103), (162), (163), (164), (165), (166)}. Elle est de 2,56% dans notre échantillon, ce qui peut s'expliquer par le mode de recrutement actif des patients du groupe 1 et le dosage systématique de CT devant tout nodule thyroïdien.

Le recrutement des patients a été élargi à l'Ouest et au Sud-Ouest algérien (7 wilayas sont représentées) avec un nombre plus important de patients originaires de la wilaya de Tlemcen. Un nombre égal de patients provient de Mostaganem, Sidi-Bel-Abbès et de Saida. Dans notre série, nous notons une nette prédominance masculine 3H/1F. Cette notion n'est pas forcément retrouvée dans la littérature où le sex-ratio est de 1, voire 1H/1,3F ou 1H/1,4F ^{(10), (51)}. Il est a

noté que nous n'avons pas fait la distinction entre les cas sporadiques et les cas familiaux du fait du nombre restreint de patients et de l'absence d'analyse génétique chez tous les malades.

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic est de $51,75 \pm 14,45$ ans, il correspond à l'âge de découverte retrouvé dans la littérature qui se situe entre la 4^{ème} et la 5^{ème} décade ^{(12), (31), (39), (51), (167), (168)}, voire, entre la 4^{ème} et la 6^{ème} décade pour d'autres ^{(46), (89), (169) (170), (171)}.

La moyenne d'âge chez les hommes est de $54,47 \pm 14,58$ ans avec des extrêmes de 34 à 77 ans, le patient de 34 ans est un cas de NEM 2a ce qui explique l'âge jeune de survenue du CMT.

Quant aux femmes, l'âge moyen de découverte est de $43,60 \pm 11,71$ ans avec des extrêmes de 28 à 58 ans. La patiente âgée de 28 ans est porteuse de NEM 2b, sans doute diagnostiquée trop tard au regard de l'agressivité et de la précocité habituelle de cette pathologie.

IX-2- Les caractéristiques cliniques

Dans notre population, 65% des patients avaient un goitre ancien de 1 à 10 ans et 30% avaient un goitre évoluant depuis plus de 10 ans, ce retard de consultation contraste avec l'accessibilité de plus en plus croissante aux soins, ceci s'explique par la banalisation de la pathologie thyroïdienne trop réponde dans notre pays. Les mêmes constatations sont faites par Boudissa (64% des patients avaient un goitre ancien de 1 à 10 ans).

Les signes cliniques ayant conduit les patients à consulter sont essentiellement à type de goitre/ masse cervicale médiane seule dans 30% des cas ou associée à des adénopathies cervicales dans 70% des cas.

Ces données sont confirmées par l'examen de la région cervicale qui retrouve:

- Un goitre uninodulaire chez 15% des patients
- Un GMN chez 15% des patients
- Un goitre uninodulaire avec adénopathies uni ou bilatérales dans 30% des cas
- Un GMN avec adénopathies uni ou bilatérales dans 40% des cas

À l'instar des autres types de cancers thyroïdiens, pour le CMT, le nodule thyroïdien palpable unique ou multiple représente le motif de consultation le plus fréquemment rapporté dans la littérature, il se voit dans 70 à 75% des cas ^{(22), (46), (172)}. Les adénopathies cervicales constituent un mode de révélation dans 14,6 à 20 % des cas ^{(35), (37), (167)}. Elles sont effectivement présentes dans 50 à 82% des cas si le CMT est palpable et, dans 30% des cas de micro CMT ^{(35), (37), (38)}.

Nos données concordent avec celles de la littérature puisque la présence des adénopathies était confirmée chez 70% des patients, notamment ceux du groupe 2 qui diagnostiqués trop tardivement, récidivent volontiers. Quant aux études algériennes, les patients de cette série ont plus d'adénopathies que ceux de la série de Driouich (14%)⁽¹⁷⁰⁾ et d'une série de 21 cas de CMT que nous avons publiée en 2012⁽¹⁶⁹⁾ qui retrouve 42,9% d'adénopathies à l'examen initial.

Nos chiffres se rapprochent de ceux de la série de Boudissa (62%) et sont un peu moins important que dans la série de Djemli (78%). La découverte à ce stade clinique reflète l'important retard diagnostique de cette pathologie. Les patients recrutés dans notre série n'ont pas de métastases à distance car ceux-là ont été d'emblée exclus pour les besoins de l'étude. Nous précisons par ailleurs, qu'aucun patient n'a développé de métastases autres que, ganglionnaires durant le déroulement de ce travail.

La diarrhée motrice, symptôme habituellement tardif qui témoigne d'une hyper-sécrétion majeure de CT est présente chez 5% des cas dans notre série, se situant ainsi dans la fourchette basse de la littérature, qui l'estime entre 5 et 30%, en fonction des séries^{(12), (14), (22)}⁽¹⁶⁸⁾.

Les flushs, sont présents chez 15% de nos patients, de même que dans l'étude de Boudissa, ils représentent 4% dans l'étude de Sifi⁽¹⁶⁸⁾, 10,3% dans la série de Kebebew citée par Cohen et Guliana^{(32), (35), (100)} et jusqu'à 30% dans celle de Murat⁽¹⁷³⁾.

La symptomatologie clinique évocatrice de NEM 2 à type d'HTA est retrouvée chez 15% des cas, soit 3 patients dont 2 porteurs de phéochromocytome découvert après le diagnostic du CMT.

Une patiente présente un syndrome marfano de avec une ganglioneuromatose des lèvres et de la muqueuse buccale caractéristique (NEM 2b). Cette forme a été retrouvée chez 2 cas (2,59%) de la série du CPMC et dans 1,3% des cas dans la série rétrospective de Pelizzo portant sur 157 CMT colligé en 35 ans⁽¹⁶⁷⁾, il s'agit d'une forme particulièrement rare et très agressive de CMT rapidement mortelle vers la 2^{ème} décade. Notre patiente âgée de 28 ans a été opérée à 2 reprises, elle garde un taux de CT élevé à 70 pg/mL sans localisations métastatiques décelables. Enfin, un patient a présenté des signes compressifs soit 5%, ils sont estimés à 19,84% dans la série du CPMC⁽¹²⁾ et 38% dans la série d'Ouerdja⁽¹⁷⁴⁾.

Tableau XXXVII: Comparaison des données épidémiocliniques retrouvées dans la littérature

Étude	CMT	Age moy (ans)	Sexe	Données cliniques
Pelizzo 2007	157	47,3 [6-79]	61,9% F	NT: 52,8%, ADP: 14,6% S. compressifs: 2,54% S. NEM 2: 1,3%
Boudissa 2008	77	44,21 ±14,08	58,44% F	NT: 63,6%, ADP: 62% S. compressifs: 19,84% Flush: 15,5%, D : 26%
Khelil 2012	21	54 ± 5,6	66% F	NT: 61,9%, GMN: 38,1% ADP: 42,9% Flush+ D:23,8%
Sifi 2016	37	44,54 ± 12,61	48%F	NT: 62,5%, GMN: 12,5%, ADP:20,99% HTA: 4%, Flush :4%
Ouerdja 2007	13	50,7	54% F	NT: 85%, ADP: 23% S. compressifs: 38%
Driouich 2018	28	53 ± 12,04	78% F	NT: 48%, GMN: 36% ADP: 14%
Boussyf 2018	12	33 ± 15,48	66,7% F	NT: 16%, GMN: 33%, ADP: 8,33%
Notre série	20	51,75 ± 14,45	75% H	NT ou GMN: 30% NT ou GMN+ ADP: 70% S .compressif: 5% Flush: 15%, D: 5%

Moy: moyen, NT: nodule thyroïdien unique, ADP: adénopathies, S. compressifs: signe compressifs, D: diarrhées.

IX-3- La démarche diagnostique

IX-3-1- L'échographie cervicale

L'échographie cervicale est un examen clé dans l'exploration morphologique de la glande thyroïde, essentiellement en présence de nodules thyroïdiens.

Dans notre étude, elle a été réalisée chez tous les patients. Les lésions étaient multiples dans 75% des cas, 50% des patients avaient 2 lésions (nodule et/ou ganglion) et 10% avaient jusqu'à 5 lésions. Il n'a pas été retrouvé de différence de taille selon la nature des lésions. Néanmoins, les lésions les plus grosses étaient souvent retrouvées chez les hommes. Sur le plan échographique, l'aspect des nodules était celui de lésion:

1. Solide dans 100% des cas
2. Hypoéchogène dans 75% des cas
3. De contours flous ou irréguliers dans 50% des cas
4. Avec micro calcifications dans 25% des cas
5. La vascularisation intra nodulaire n'a pas été rapportée

Le score TIRADS était précisé dans 62,5% des cas. Par ailleurs, sur les 109 ganglions repérés, 53% avaient des critères échographiques de malignité. Nos résultats rejoignent ceux d'Ouerdja ⁽¹⁷⁴⁾ qui retrouve un aspect solide des nodules dans 85% des cas, un aspect hypoéchogène dans 82% des cas, des microcalcifications dans 15% des cas. Ils concordent également avec l'étude de Kim ⁽¹⁷⁶⁾, portant sur 21 CMT qui retrouve des nodules d'aspect solide dans 91% des cas, cependant, les microcalcifications étaient plus présentes (52% des cas).

De même, l'étude de Saller ⁽¹⁷⁷⁾, ayant comparé l'aspect de 19 CMT à 139 nodules bénins, a retrouvé l'aspect hypoéchogène dans 89% des CMT avec vascularisation intranodulaire dans 79% des cas. Une étude récente de Liu vient confortée ces résultats ⁽¹⁷⁸⁾.

L'étude de Lee ⁽¹⁷⁹⁾, ayant évalué l'aspect échographique de 46 CMT et 55 CP, conclut qu'il n'y a pas de différence significative concernant le critère échogénicité et microcalcifications pour les 2 types de carcinomes. Cependant, les modifications kystiques des lésions nodulaires étaient plus fréquentes dans les CMT. Cet aspect n'a pas été retrouvé dans notre étude puisque tous les nodules étaient solides (Tableau XXXVIII).

En définitif, il n'existe pas de signe échographique propre au CMT, l'aspect est celui de n'importe quel type de cancer thyroïdien ^{(176), (177), (178)}. Le score TIRADS permettant de

classer les lésions nodulaires et de leur attribuer un niveau de risque doit faire partie intégrante de tout compte rendu échographique.

Toutes ces données sont résumées dans le tableau XXXVIII.

Tableau XXXVIII: Aspect échographiques des CMT dans les études

Étude	CMT (n)	Aspect solide	Aspect hypoécho	microcalc	V ^R	Contours Irréguliers
Ouerdja2017 ⁽¹⁷⁴⁾	13	85%	82%	15%	NP	NP
Kim 2009 ⁽¹⁷⁶⁾	21	91%	52%	52%	NP	NP
Saller 2002 ⁽¹⁷⁷⁾	19	NP	89%	89%	79%	NP
Liu 2017 ⁽¹⁷⁸⁾	35	84%	84%	54,5%	90,9%	NP
Notre série	08	100%	75%	25%	NP	50%

Microcalc: micro calcifications, V^R: vascularisation intra nodulaire, NP: non précisé, hypoécho: hypoéchogène

IX-3-2- La cytoponction

La cytoponction à l'aiguille fine a été réalisée dans seulement 45 des 119 lésions, les autres étant s'aspect échographique bénin, inaccessibles, profondes ou à proximité des gros vaisseaux du cou. L'examen étant opérateur dépendant, a permis de suspecter la malignité dans 71% des cas, mais n'était en faveur du CMT que dans 40% des cas soit dans 18 lésions.

En comparant avec l'histologie définitive, la cytologie à méconnue le diagnostic du CMT dans 15 lésions et a faussement évoqué le CMT dans un cas. La sensibilité de la cytoponction est estimée à 53,12% et sa spécificité à 92,3%.

Ces données rejoignent celles de la littérature où la cytoponction passe à côté d'un tiers, voire de la moitié des CMT ^{(14), (32), (35)}. Sa sensibilité pour le diagnostic de la malignité varie entre 84,7 et 97,7% et sa spécificité entre 51,1et 87,8%. Cependant, sa capacité à diagnostiquer le CMT varie de 45 à 63% selon les séries ^{(17), (20), (31), (147)}. Une récente méta-analyse estime la sensibilité de la cytoponction à 56% ⁽¹⁴⁸⁾.

Ceci est résumé dans le Tableau XXXIX

Tableau XXXIX: Tableau récapitulatif des résultats de la cytoponction dans les différentes études

Étude	Lésion pct (n)	CMT + en Cyto / Histo	Détection du CMT	Se	Sp
Elisei 2004 ⁽³¹⁾	44	20/44	45,5%	-	-
Bulgalho 2005 ⁽²⁰⁾	67	42/67	63%	-	-
Boi 2007 ⁽¹³⁾	36	13/21	-	61,9%	80%
Kudo 2007 ⁽¹⁵¹⁾	5	4/5	80%	-	-
Seningen 2010 ⁽¹⁸⁰⁾	27	21/27	-	62,5%	99,8%
Diazzi 2013 ⁽¹⁵³⁾	60	1/11	-	10%	96%
Essig 2013 ⁽¹⁴⁷⁾	245	112/245	43,7%	-	-
Jo 2013 ⁽¹⁸¹⁾	16	13/16	81,3%	-	-
Trimboli 2014 ⁽¹⁷⁾	38	21/34	-	56,8%	100%
Samulski 2014 ⁽¹⁸²⁾	33	23/33	69,7%	-	-
Pusztaszri 2014 ⁽¹⁸³⁾	-	-	63-94%	-	-
De Crea 2014 ⁽¹⁵⁵⁾	62	9/18	-	50%	100%
Notre série	45	18/32	40%	53,12%	92,3%

Lésion pct: lésion ponctionnée, Se: sensibilité, Sp: spécificité.

XI-3-3- L'analyse génétique

L'analyse génétique à la recherche de mutation germinale du gène RET a été réalisée chez 65% des patients. Elle a permis d'identifier des mutations génétiques chez deux patients ; l'un porteur d'une NEM 2a et l'autre, d'une NEM 2b. Parmi les patients non analysés, un a présenté un phéochromocytome associé, ce qui pose la question d'une mutation non identifiée. Il est à noter que l'analyse génétique reste difficilement accessible par manque de centre dans notre pays. Pour nos patients, elle a été réalisée au laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Georges Pompidou (Paris).

XI-3-4- Les aspects biologiques

À l'inclusion, nous avons éliminé tous les cas d' hypercalcitoninémie fonctionnelle (notamment dans le groupe 1). Les taux retrouvés chez nos patients sont des hypercalcitoninémies vraies. Il n'a pas été retrouvé de différence de taux de CT chez les 2 sexes. Cette notion retrouvée à l'état physiologique avec des taux plus importants dans le sexe masculin en rapport avec une masse de cellules C plus importante, n'est pas retrouvée en cas de CMT ⁽¹⁰³⁾. On ne retrouve pas de différence de taux de CT chez les 2 groupes, ni en fonction du type de lésion que présente le patient. Pour l'ACE également, nous n'avons pas retrouvé de différence significative des taux chez les 2 sexes, ni dans les 2 groupes ni en fonction de la lésion que présente le patient.

Concernant la CT in-situ, test objet de l'étude, nous avons procédé, après cytoponction, à un rinçage des seringues de ponction des 45 lésions (8 nodules, 35 ganglions et 2 récurrences locales) avec 1 mL de sérum physiologique, le produit ainsi obtenu est conservé dans un tube sec et dosé par la suite avec la même trousse de dosage de la CT plasmatique. Les différents travaux sur le sujet indiquent que la plupart des auteurs utilisent la même technique de préparation que celle utilisée dans notre travail ^{(15), (16), (17), (153), (154)} (Tableau XL).

Une étude réalisée par Giovanella ⁽¹⁵⁴⁾ ne retrouve pas de différence entre l'utilisation de 1mL de sérum physiologique ou 1mL de solution tampon (fournie dans certaines trousse de dosage) (Tableau XL).

La technique de dosage qui revient le plus souvent dans la littérature est la chimiluminescence, les trousse de dosages utilisant cette technique sont aussi performantes que la trousse utilisant la méthode radioimmunométrique (IRMA) qui reste cependant la méthode de référence sauf qu'elle ne peut pas être utilisée dans n'importe quel laboratoire car elle utilise un traceur radioactif (¹²⁵I'iode).

Tableau XL: Méthodes de dilution et Kits de dosages de la CT in-situ utilisés dans les études

Auteur	Lésions (n)	NT (n)	GG (n)	Solution de dilution	Méthode de dosage
Boi 2007 ⁽¹³⁾	36	18	18	0,5 mL buffer	Immulite (CLIA)
Kudo 2007 ⁽¹⁵¹⁾	16	16	0	0,5 mL ser phy	NP
Siqueira 2009 ⁽¹⁸⁾	1	0	1	0,5 mL ser phy	Immulite (CLIA)
Abraham 2009 ⁽¹⁹⁾	5	0	5	2 mL ser phy	Immulite (CLIA)
Massaro 2009 ⁽¹⁵⁷⁾	64 (37T)	63	1	NP	Dia Sorin (CLIA)
Trimboli 2012 ⁽¹⁵⁾	21	20	1	1 mL ser phy	Immulite (CLIA)
Trimboli 2012 ⁽¹⁶⁾	3	3	0	1 mL ser phy	Immulite (CLIA)
Giovanella 2013 ⁽¹⁵⁴⁾	78 (24T)	78	0	1 mL ser phy	Immulite (CLIA)
Diazzi 2013 ⁽¹⁵³⁾	60	60	0	1 mL ser phy	Dia Sorin (CLIA)
Trimboli 2014 ⁽¹⁷⁾	38	34	4	1 mL ser phy	Immulite (CLIA)
De Crea 2014 ⁽¹⁵⁵⁾	62	NP	NP	0,5 mL ser phy	Dia Sorin (CLIA)
Notre série	45	8	35+2R	1mL ser phy	Cisbio IRMA CT

NP: non précisé, NT: nodule, GG: ganglion, T: sujets témoins, R: récursive.

Nous avons adopté comme critère de jugement une CT in-situ >10 pg/mL. Ce seuil correspond au seuil de positivité de la trousse de dosage utilisée. Ainsi, 78% des lésions ont un taux de CT in-situ supérieur à cette valeur. Au même titre que la CT plasmatique, nous n'avons pas trouvé de différence de CT in-situ dans les différentes tranches d'âge chez les 2 sexes, ni en fonction du type de lésion ponctionnée. Ceci nous conforte dans notre choix d'analyser toutes les lésions ensembles sans distinction entre les nodules et les ganglions. Par contre, nous notons une différence significative des moyennes de CT in-situ dans les lésions

finaleme nt bénignes et celles porteuses de CMT. Les mêmes constatations sont faites pour le ratio de CT.

XI-4- Les aspects thérapeutiques

Tous les patients participant à l'étude ont été opérés à la fois dans un but de réduction de la masse tumorale et des adénopathies satellites mais surtout, pour pouvoir se référer au « gold standard » qu'est l'examen histologique de la pièce d'exérèse et ce, dans le but de répondre aux objectifs de l'étude.

La prise en charge chirurgicale était différente dans les 2 groupes:

- Dans le groupe 1, du fait d'une hypercalcitoninémie documentée en pré opératoire, le geste chirurgical était le plus complet possible. Il a consistait en une thyroïdectomie totale d'emblée, avec un curage central et jugulo carotidien bilatéral à l'exception d'un patient qui avait un CMT avec une masse tumorale très invasive (curage incomplet). 5/8 nodules (62,5%) et 33/104 ganglions (32%) retirés étaient malins.

- Dans le groupe 2, nous nous sommes intéressés à la prise en charge chirurgicale initiale (avant inclusion dans l'étude) qui s'est révélée incomplète. La thyroïdectomie totale a été réalisée chez 87,5% des patients, associée à un curage ganglionnaire dans 62,5% des cas mais ce dernier était toujours incomplet. Ceci s'explique par l'absence de diagnostic préopératoire de CMT du fait de l'absence de systématisation du dosage de la CT, et à la sensibilité médiocre de la cytoponction dans le diagnostic de ce type de cancer. Ceci a conduit à plusieurs reprises chirurgicales chez 31,5% des patients (18,5% avaient eu jusqu'à 3 chirurgies).

Dès inclusion dans l'étude, les patients ont été repris pour totalisation avec un curage récurrentiel et jugulo-carotidien bilatéral chez 12,5% des cas et un curage récurrentiel et jugulo-carotidien bilatéral chez 62,5% des patients. Chez 25% des patients le curage n'a pu être complet du fait d'une maladie très évolutive. 105 /219 (48%) des lésions retirées étaient porteuses de CMT.

Au total, au cours de ce travail, 8 nodules thyroïdiens et 323 ganglions ont été retirés. Le CMT a été confirmé dans 5 nodules et 138 ganglions. Les 45 lésions initialement ponctionnées ont toutes été retirées, 32 d'entre elles étaient des CMT ou des métastases de CMT.

L'impact pronostic d'une chirurgie cervicale incluant une thyroïdectomie totale et un curage ganglionnaire adéquat n'est plus à démontrer. Le curage ganglionnaire doit impérativement

intéresser le compartiment central (secteur VI) limité en haut par l'os hyoïde, en bas au niveau du médiastin supérieur par le tronc veineux innominé et latéralement par les gaines vasculaires jugulo-carotidiennes. C'est le premier relais ganglionnaire ^{(184), (185), (186)}.

Concernant le compartiment latéral (secteurs II et V), le curage reste discutable au cas par cas, comme le confirme le dernier consensus de l'ATA sur la prise en charge du CMT publié en 2015. En effet, les experts ne font pas de recommandations définitives et considèrent qu'en absence de métastases ganglionnaires cervicales évidentes en préopératoire, le curage latéral doit être discuté en fonction de l'importance du taux de CT. Leur présence en préopératoire impose, en revanche, ce curage ⁽⁴⁶⁾.

Afin de cantonner la maladie et de réduire les récidives, il nous semble judicieux que le curage ganglionnaire soit le plus large possible chez nos patients. Le CMT reste trop tardivement diagnostiqué, au stade de métastases ganglionnaires, avec très peu d'armes thérapeutiques efficaces en dehors de la chirurgie.

Concernant la morbidité chirurgicale, l'hypoparathyroïdie définitive est retrouvée dans 5% des cas, elle était de 9% dans la série de Boudissa, 15% dans la série d'Amokrane et 0,65% dans la série de Djemli. Elle est de 3 à 7% dans la littérature ⁽¹⁾.

La paralysie récurrentielle définitive est survenue chez 20% des patients, 23% dans la série de Boudissa, 8% pour Amokrane ⁽¹⁸⁷⁾ et 11% pour Djemli. Nos chiffres restent supérieurs à ceux de la littérature qui avoisinent les 3% ⁽¹⁾. Ces chiffres s'expliquent par le nombre de reprises chirurgicales et le caractère agressif du CMT.

Le diagnostic du CMT peut être posé dès l'examen extemporané dans 88 à 100% des cas ⁽³²⁾. Dans notre série, il n'a été réalisé que chez 10% des patients, il était en faveur du CMT dans 100% des cas.

XI-5- L'histologie et l'immunomarquage

Le CMT a été confirmé par l'examen anatomopathologique définitif associé ou pas à l'immunomarquage après une 1^{ère} chirurgie chez 80% des cas dont un carcinome mixte. Ce patient était recruté dans le groupe 1. Il avait une CT plasmatique à 25,78 pg/mL, et était porteur de 3 nodules thyroïdiens droits, la cytoponction était bénigne pour un nodule et suspecte de malignité pour les 2 autres. Pour ces derniers, le taux de CT in-situ était à 7,68 pg/mL dans un nodule étiqueté de carcinome vésiculaire et de 18,5 pg/mL dans le second étiqueté comme micro CMT de 6 mm avec une immunohistochimie positive. Ce patient est un faux négatif de la CT in-situ. Les taux peu élevés de CT plasmatique et de CT in-situ peuvent

être en rapport avec un véritable micro CMT ou secondaires à une hyperplasie des cellules C dans sa forme nodulaire dont le diagnostic différentiel avec un authentique micro foyer de CMT est très difficile à établir.

À noter que dans la littérature, les formes mixtes représentent 4 à 19% des CMT ⁽⁸⁹⁾.

Par ailleurs, la réintervention a permis de redresser le diagnostic d'un patient étiqueté comme CMT alors qu'il s'agissait d'un carcinome vésiculaire, ce patient était inclus dans le groupe 2 avec un taux de CT plasmatique après une première chirurgie à 16,88 pg/mL, une cytoponction négative pour le CMT et un taux de CT in-situ à 10,86 pg/mL, c'est finalement l'immunomarquage qui redresse le diagnostic.

Les résultats de l'examen anatomopathologique indiquent que le CMT était unilatéral dans 89% des cas et bilatéral dans 11% des cas dont un patient porteur de NEM 2a et un autre non étiqueté sur le plan génétique. La taille moyenne des lésions de CMT était de $25,11 \pm 14,13$ mm.

Le stroma amyloïde, si particulier du CMT, est présent dans 80% des cas selon la littérature ⁽³⁵⁾. Dans une série du GETC de 109 CMT, il était hyalin dans 38% des cas ⁽¹⁸⁸⁾. Dans notre série, le stroma était amyloïde dans 63% des cas et hyalin dans 26%.

Les embols vasculaires étaient présents dans 47% des cas, l'effraction de la capsule nodulaire dans 42% des cas et de la capsule lobaire dans 11% des cas. Ces résultats sont moins importants que ceux de Boudissa qui retrouve des embols vasculaires dans 66,23% des cas, des effractions nodulaires et lobaires dans respectivement 66% et 33,76% des cas.

Dans notre série, 68,5% des patients étaient classés PT2 et plus, L'envahissement ganglionnaire était présent dans 79% des ganglions. Tous ces aspects anatomo-pathologiques sont des conséquences directes du diagnostic tardif du CMT et justifient à postériori une chirurgie agressive.

L'immunohistochimie a été finalement réalisée chez 12 patients (60%), moins que dans la série de Boudissa (70,12%). Les autres patients avaient un diagnostic de CMT conforté par un taux ce CT plasmatique supérieur à 500 pg/mL dans tous les cas. Les patients du groupe 1 présentaient tous les 4 un marquage positif à la CT dont un également à la Tg (carcinome mixte). Dans le groupe 2, l'immunomarquage a été fait dans 8 cas, 7 étaient positif à la CT et un négatif correspondant à un CV.

XI-6- Les performances diagnostiques de la CT in-situ et du ratio de CT

Plusieurs études, de méthodologies différentes et pour la plupart rétrospectives, se sont attelées à évaluer la sensibilité et la spécificité de la CT in-situ et à établir un seuil diagnostique pour ce test. La première étant celle de Boi et al ⁽¹³⁾ qui a effectué 36 cytoponctions (nodulaire, ganglionnaire, récurrence locale) chez 23 patients avec CT de base entre 21 et 2000 pg/mL et après stimulation entre 227 et 1521 pg/mL. La CT in situ a été réalisée dans 18 nodules thyroïdiens et 3 ganglions cervicaux avant thyroïdectomie et dans 9 adénopathies cervicales et 6 masses en rapport avec des récurrences locales après thyroïdectomie avec CMT confirmé à l'histologie. Le CMT est diagnostiqué à l'histologie dans 21/36 lésions. Cette étude retrouve une bonne corrélation entre la CT plasmatique et la CT in-situ ($r = 0,64$, $p < 0,009$). Les auteurs proposent un seuil arbitraire de 36 pg/mL correspondant à 3 fois la valeur de CT in-situ retrouvée dans les lésions bénignes à l'histologie avec une Se et une Sp de 100%. La cytoponction quand elle retrouve une Se à 61,9% et une Sp à 100%.

Diazzi ⁽¹⁵³⁾ publie en 2014 une étude rétrospective de 27 patients présentant 60 nodules thyroïdiens, 18/27 patients avaient une CT plasmatique élevée. Les auteurs proposent un seuil de CT in-situ à 17 pg/mL au-dessous duquel un CMT peut être éliminé, et un seuil de 1000 pg/mL au-dessus duquel le CMT devient certain. Les valeurs comprises entre 17 et 1000 pg/mL constituent une zone d'incertitude, ces taux peuvent correspondre soit à des lésions néoplasiques autres qu'un CMT, des HCC ou de réels CMT. Les résultats ainsi exposés n'aident pas vraiment le clinicien dans la prise de décision et n'apporte pas plus d'arguments pour la démarche diagnostique, de plus l'intervalle de 17 à 1000 pg/mL est très large.

L'étude de Trimboli ⁽¹⁷⁾, a inclut en plus des 36 patients (34 nodules et 4 ganglions) un groupe témoins ($n = 52$), la moyenne de CT plasmatique obtenue chez les cas de CMT était de 230 pg/mL [23-6525] et celle des témoins 11,1 pg/mL [2-34], la moyenne de CT in-situ chez les cas de CMT est à 2000 pg/mL et celle des témoins à 2,7 pg/mL. Le seuil de CT in-situ proposé est de 39,6 pg/mL correspondant à la valeur maximale de CT plasmatique chez les témoins à laquelle il rajoute le coefficient de variation inter laboratoire de 15,6%. Ce seuil, ainsi obtenu, avait une sensibilité et une spécificité de 100%.

Dans l'étude de Kudo ⁽¹⁵¹⁾ menée chez 5 patients présentant des nodules thyroïdiens suspects de CMT, le taux de CT in situ était compris entre 17 et 560 pg/mL, le seuil retenu est de 67 pg/mL correspondant à la valeur maximale retrouvée chez les 11 témoins inclus dans l'étude.

Enfin, l'étude de De Crea ⁽¹⁵⁵⁾, seule étude prospective, dont la méthodologie est semblable à la nôtre, a inclut 38 patients avec 62 lésions (non spécifiées) dont 18 sont finalement des

CMT. La courbe ROC établie pour évaluer les performances diagnostiques de la CT in-situ ainsi que le seuil de ce test conclut à une sensibilité de 89% et une spécificité de 100% pour un seuil de 10,4 pg/mL. Ce seuil est superposable au seuil plasmatique de CT ce qui pourrait augmenter la proportion de faux positifs chez les patients ayant une hypercalcitoninémie.

L'étude de De Crea ⁽¹⁵⁵⁾ est la seule qui s'est intéressée au ratio de CT dont le seuil est estimé à 1,39 avec une sensibilité de 83%, une spécificité de 93%, une VPP de 83% et une VPN de 93%. Le rationnel de calculer ce ratio est de prendre en considération le risque de contamination des seringues de ponction par la CT plasmatique au cours du passage de l'aiguille.

Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau XLI.

Afin d'apprécier la place de la CT in-situ dans la démarche diagnostique du CMT et son apport dans le diagnostic topographique de celui-ci notamment dans les GMN et/ou en présence de plusieurs adénopathies cervicales, nous n'avons inclus que des patients avec une CT plasmatique élevée. En effet tous nos patients avaient une suspicion fondée de CMT ou de récurrence.

L'analyse retrouve une corrélation positive et significative entre la CT in-situ et la CT plasmatique ($r = 0,53$, $p = 0,000$), et entre la CT in-situ et le ratio de CT ($r = 0,83$, $p = 0,000$).

La Courbe ROC indique que la CT in-situ est un examen d'excellente valeur diagnostique avec une aire sous la courbe à 0,998, la sensibilité est de 96,87% et la spécificité de 100% pour un seuil de 22,99 pg/mL, plus important que celui de De Crea avec une meilleure sensibilité. Ce seuil est toute fois plus bas que celui proposé par Boi, Trimboli ou Diazzi quoi que la méthodologie de ces études soit différente de la nôtre.

L'indice de Youden et le coefficient Q de Yule confirment ces résultats obtenus. La proportion de patient bien classé par ce test est de 97,7%, la CT in-situ a également une VPP de 100% et une VPN de 92,9%.

La courbe ROC du ratio de CT retrouve une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 100% pour un seuil de 0,64, beaucoup plus bas que celui obtenu dans l'étude de De Crea avec une sensibilité moins importante et une spécificité meilleure.

La proportion de patients bien classés par cet examen est de seulement 73,3% moins importante que celle de la CT in-situ.

Un coefficient Q de Yule à 1 confirme le lien étroit entre la positivité du ratio de CT et l'existence du CMT. La VPP est de 100% mais la probabilité de ne pas présenter un CMT si le test est négatif n'est que de 52%, moins intéressante que celle de la CT in-situ.

La comparaison des courbes ROC des 2 tests donne des résultats qui plaident en faveur de la supériorité de la CT in-situ pour le diagnostic du CMT.

Enfin, l'index Kappa, appréciant le degré d'accord entre les résultats de 2 tests, est de 0,94 pour le couple CT in-situ / examen anatomopathologique indiquant une excellente concordance entre ces 2 examens. Ce lien reste acceptable pour le couple ratio de CT / examen anatomopathologique avec un index de 0,49, mais médiocre entre l'examen cytologique et l'histologie définitive (0,34) de même que pour la cytoponction et la CT in-situ (0,38) confortant les résultats suscités.

Enfin, le coût de cette méthode diagnostique a été abordé dans une métaanalyse de Trimboli ⁽¹⁵⁶⁾ qui conclut que le coût de la CT in-situ est similaire à celui de la CT plasmatique. Sa réalisation en même temps que la cytoponction est certainement plus informative que la répétition des dosages plasmatiques de CT et moins agressive que la répétition des ponctions. Elle est moins coûteuse qu'une immunocytochimie tributaire d'un prélèvement à cellularité suffisante. Sa capacité à confirmer le diagnostic du CMT et à préciser son siège exact (notamment au sein d'un GMN ou en présence de plusieurs adénopathies cervicales) permet de mieux guider la prise en charge chirurgicale.

Tableau XLI: Tableau récapitulatif des différentes études déterminant le seuil de CT in-situ

Étude	Nbre de Lésions	Nod	GG	Nbre CMT à l'anapath	Seuil CT in-situ (pg/mL)	Se %	Sp %
Boi ⁽¹³⁾	36 (23P)	18	18	21	36	100	100
Kudo ⁽¹⁵¹⁾	16 (5P/11T)	16	0	5	67	-	-
Massaro ⁽¹⁵⁷⁾	64 (27P/37T)	63	1	0	30	-	-
Diazzi ⁽¹⁵³⁾	60 (18P avec CT+)	60	0	10	<17: CMT - 17-1000: !!! >1000: CMT+	-	-
Trimboli ⁽¹⁷⁾	90 (36P/52T)	86 (34P)	4	34	39,6	100	100
De Crea ⁽¹⁵⁵⁾	62 (38P)	NP	NP	18	10,4	89	100
Notre série	45	8	35+ 2R	32	22,99	96,87	100

P: patient, T: sujets témoins, GG: ganglion, NP: non précisé, CV: coefficient de variation, max: valeur maximale, R: récurrence locale, anapath: examen anatomopathologique.

Tableau XLII: Tableau expliquant le choix du seuil de CT in-situ dans les différentes études

Étude	Seuil CT in-situ (pg/mL)	Choix du seuil
Boi ⁽¹³⁾	36	Arbitraire : 3 x CT in-situ max obtenues dans les lésions bénignes
Kudo ⁽¹⁵¹⁾	67	Seuil max chez les Témoins
Massaro ⁽¹⁵⁷⁾	30	Seuil max chez les Témoins
Trimboli ⁽¹⁷⁾	39,6	Valeur max de CT plasmatique + CV inter-laboratoire
De Crea ⁽¹⁵⁵⁾	10,4	Courbe ROC
Notre série	22,99	Courbe ROC

Max: maximale.

CONCLUSION

Le CMT est un cancer rare, mais relativement grave face auquel le clinicien reste souvent démuni lorsque le diagnostic est fait tardivement et que le traitement chirurgical initial n'est pas adéquat. Pour optimiser la prise en charge, il est indispensable de poser un diagnostic certain en préopératoire. Cependant, les moyens diagnostics disponibles ne permettent pas toujours de le faire en raisons:

- 1- De l'absence de signes spécifiques à l'échographie cervicale;
- 2- De l'examen cytologique de sensibilité médiocre pouvant méconnaître le CMT dans 50% des cas;
- 3- Du dosage plasmatique de la CT, marqueur sensible mais manquant de spécificité et devant être systématique. Néanmoins, il ne résout pas à chaque fois tous les problèmes, notamment, dans les cas d'hypercalcitoninémies comprises entre 10 et 100 pg/mL;
- 4- De la non disponibilité actuelle de la pentagastrine et l'absence de standardisation des normes du test au calcium. C'est là, autant d'éléments qui peuvent engendrer une errance diagnostique et par conséquent, une prise en charge chirurgicale incomplète.

Par ailleurs, l'analyse génétique coûteuse et très souvent inaccessible, est un élément qui manque souvent dans les dossiers de nos patients, nous empêchant d'explorer correctement les cas index et de dépister d'autres cas familiaux.

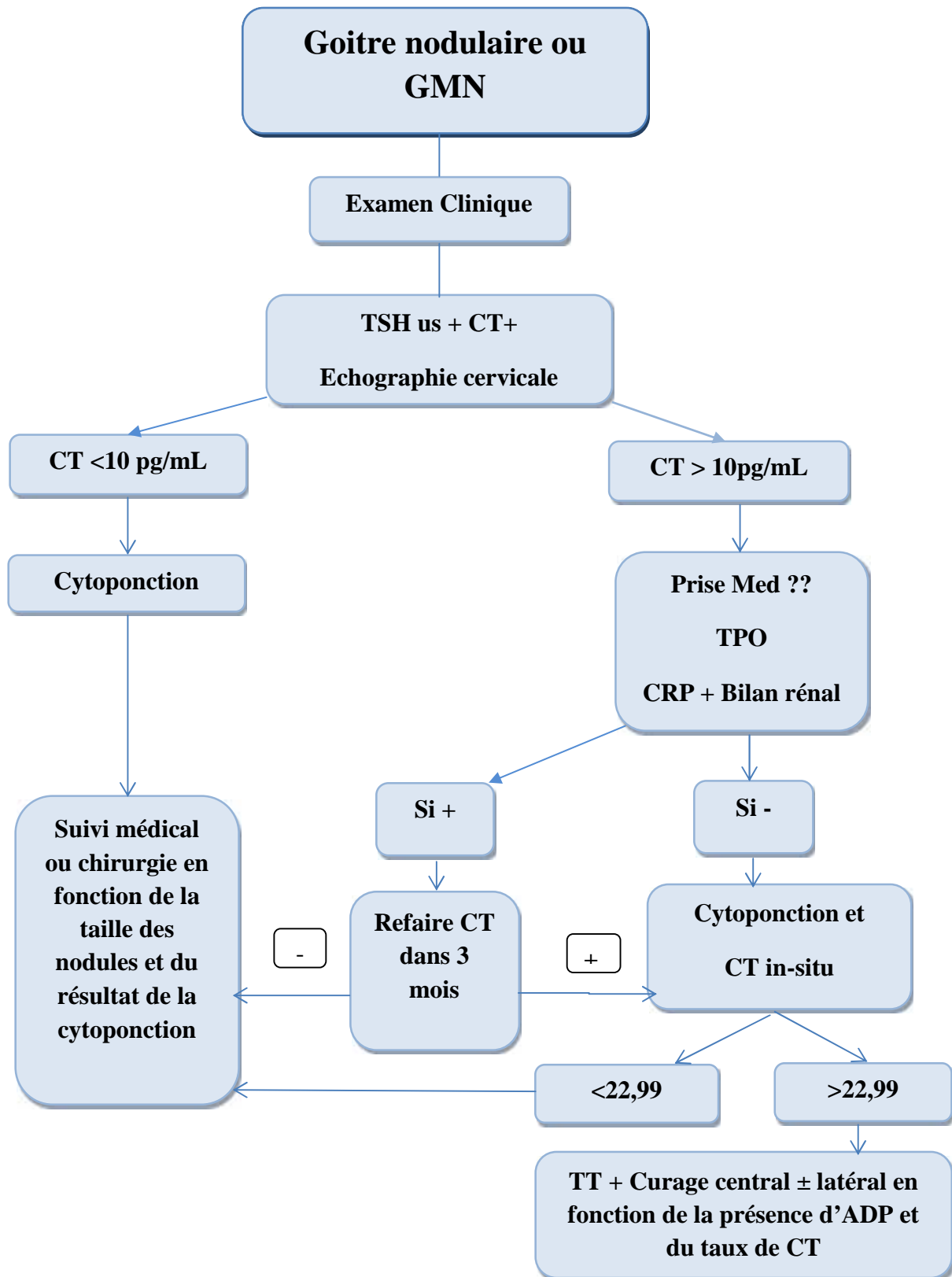
Le dosage de la CT in-situ est un examen, simple et accessible, déjà utilisé par plusieurs équipes, cependant son seuil de positivité est à ce jour débattu.

A travers ce modeste travail prospectif, nous avons pu démontrer l'excellente valeur diagnostique de ce test. En effet, en utilisant la courbe ROC, nous avons retrouvé une sensibilité de 96,87% et une spécificité de 100% pour un seuil de 22,99 pg/mL au-dessus duquel le CMT est confirmé. Ainsi, il complète parfaitement les données de la cytoponction qui reste un examen opérateur dépendant, et apporte des arguments en plus pour optimiser la prise en charge du patient.

Par ailleurs, l'évaluation du ratio de CT (CT in-situ / CT plasmatique), offre une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 100% pour un seuil $> 0,64$. Ce test reste intéressant mais moins performant que le simple dosage de la CT in-situ.

Après la systématisation du dosage de la CT plasmatique, il paraît évident que le dosage de la CT in-situ après récupération des seringues de ponction nodulaire et/ou ganglionnaire est un examen clé qui doit intégrer la démarche diagnostique devant toute pathologie nodulaire thyroïdienne. Ceci nous conduit à proposer l'arbre décisionnel qui suit:

Conduite à tenir devant un Goitre nodulaire ou GMN



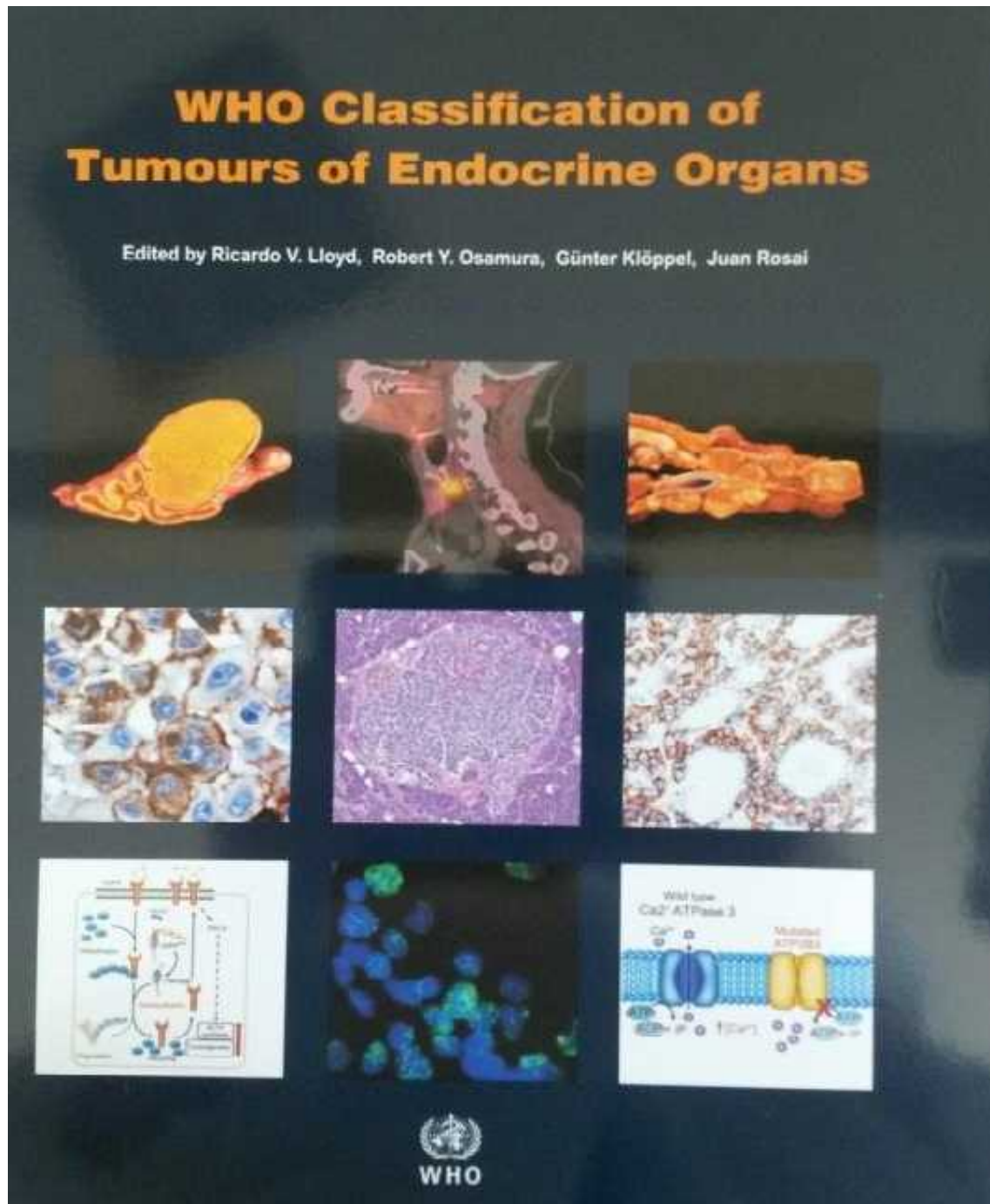
PERSPECTIVES

Le CMT est une pathologie qui n'a pas encore dévoilée tous ses mystères. Compte tenu de sa rareté, il nous semble important:

- De répertorier tous les cas dans un registre régional puis national afin de préciser sa véritable incidence.
- D'entreprendre, dans le cadre de protocoles coopératifs, cette même étude avec plus de cas afin de conforter les résultats que nous avons obtenu et de doser d'autres marqueurs tumoraux en in-situ tels que la chromogranine A et l'ACE.
- De promouvoir le dépistage génétique chez les cas index.
- De réaliser l'examen anatomopathologique avec immunohistochimie systématique devant toute suspicion ou diagnostic de CMT, évoqué en préopératoire.
- De mettre en place une équipe multidisciplinaire de prise en charge de cette pathologie réunissant endocrinologues, chirurgiens, anatomopathologistes et généticiens.

ANNEXES

**Annexe 1: Classification OMS 2017 des cancers
thyroïdiens**



WHO classification of tumours of the thyroid gland (2017)

Follicular adenoma	8330/0	Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1*	Paraganglioma	8893/3
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours		Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*	Schwannoma	9560/0
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*	Malignant PNST	9540/3
Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*	Benign vascular tumours	
Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Haemangioma	9120/0
Papillary carcinoma	8260/3	Cavernous haemangioma	9121/0
Follicular variant of PTC	8340/3	Lymphangioma	9170/0
Encapsulated variant of PTC	8343/3	Angiosarcoma	9120/3
Papillary microcarcinoma	8341/3	Smooth muscle tumours	
Columnar cell variant of PTC	8344/3	Leiomyoma	8890/0
Oncocytic variant of PTC	8342/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	8330/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
FTC, minimally invasive	8335/3	Hematolymphoid tumours	
FTC, encapsulated angioinvasive	8338/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
FTC, widely invasive	8330/3	Rosai-Dorfman disease	
Hürthle (oncocytic) cell tumours		Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Hürthle cell adenoma	8290/0	Primary thyroid lymphoma	
Hürthle cell carcinoma	8290/3	Germ cell tumours	
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3	Benign teratoma	9090/0
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3	Immature teratoma	9090/1
Squamous cell carcinoma	8070/3	Malignant teratoma	9090/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3	Secondary tumours	
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3		
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3	The first four digits indicate the specific histological term; the fifth digit after the slash (/) is the behavior code, including /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours	
Mucinous carcinoma	8480/3		
Ectopic thymoma	8580/3		
Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3		
Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3	* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O	

Annexe 2: Score échographique TIRADS

Catégorie d'évaluation TIRADS

TIRADS 0: évaluation en attente : documents antérieurs non disponibles, renseignements incomplets.

TIRADS 1: examen normal. Absence de surveillance échographique.

TIRADS 2: lésions bénignes. Une surveillance peut être effectuée.

TIRADS 3: anomalies très probablement bénignes. Une surveillance est conseillée. Un prélèvement peut être discuté en fonction des antécédents du patient et de la taille des nodules (≥ 20 mm).

TIRADS 4 A, B et C: lésions suspectes, de probabilité croissante de carcinome en fonction du grade (4A: faiblement suspect, 4B : suspicion intermédiaire, 4C: très suspect). Un prélèvement guidé par l'échographie est conseillé.

TIRADS 5: anomalie évoquant un carcinome de manière pratiquement certaine. Un prélèvement guidé par l'échographie est conseillé.

TIRADS 6: carcinome prouvé cytologiquement ou histologiquement. Examen avisée pré thérapeutique.

Annexe 3: Classification BETHESDA 2017

**Table 1: The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid
Cytopathology: recommended Diagnostic Categories**
(ES. Cibas, SZ. Ali. Thyroid 2017, 27(11): 1341-46)

I. NONDIAGNOSTIC OR UNSATISFACTORY

- Cyst fluid only
- Virtually a cellular specimen
- Other (obscuring blood, clotting artifact, etc.)

II. BENIGN

- Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc)
- Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
- Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
- Other

III. ATYPIA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE or FOLLICULAR LESION OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

IV. FOLLICULAR NEOPLASM or SUSPICIOUS FOR A

FOLLICULAR NEOPLASM

- Specify if Hürthle cell (oncocytic) type

V. SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY

- Suspicious for papillary carcinoma
- Suspicious for medullary carcinoma
- Suspicious for metastatic carcinoma
- Suspicious for lymphoma
- Other

VI. MALIGNANT

- Papillary thyroid carcinoma
 - Poorly differentiated carcinoma
 - Medullary thyroid carcinoma
 - Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
 - Squamous-cell carcinoma
 - Carcinoma with mixed features (specify)
 - Metastatic carcinoma
 - Non-Hodgkin lymphoma
 - Other
-

**Table 2: The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology:
Implied Risk Of Malignancy And Recommended Clinical Management**

Diagnostic Category	Risk of malignancy if NIFTP CA (%)	Risk of malignancy if NIFTP = CA (%)	Usual Management
-Non diagnostic or unsatisfactory	5-10	-10	Repeat FNA with ultrasound guidance
-Benign	0-3	0-3	Clinical and sonographic follow-up
-Atypia of undetermined significance or follicular lesion or undetermined significance	6-18	10-30	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
-Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	10-40	25-40	molecular testing, or lobectomy
-Suspicious for malignancy	45-60	50-75	Near total thyroidectomy or lobectomy
-Malignant	94-96	97-99	Near total thyroidectomy or lobectomy

NIFTP: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, CA: carcinoma, FNA: fine needle aspiration.

ES. Cibas, SZ. Ali. Thyroid 2017, 27(11): 1341-46

Annexe 4: Lettre d'information des patients

Dans le cadre de la prise en charge de votre pathologie thyroïdienne, une cytoponction du ou des nodules et/ou ganglions cervicaux sera réalisée, les seringues de ponction seront par la suite récupérées pour un dosage de calcitonine dans le liquide de rinçage de celles-ci.

Cette technique, en cours d'évaluation dans ce projet, permettra d'apporter un argument supplémentaire pour le diagnostic et le traitement d'une pathologie rare mais potentiellement grave qu'est le cancer médullaire de la thyroïde (CMT).

La participation à ce projet de recherche n'est nullement obligatoire et tout refus d'y participer n'engendrera aucune conséquence sur votre prise en charge ultérieure.

Annexe 5: Consentement éclairé

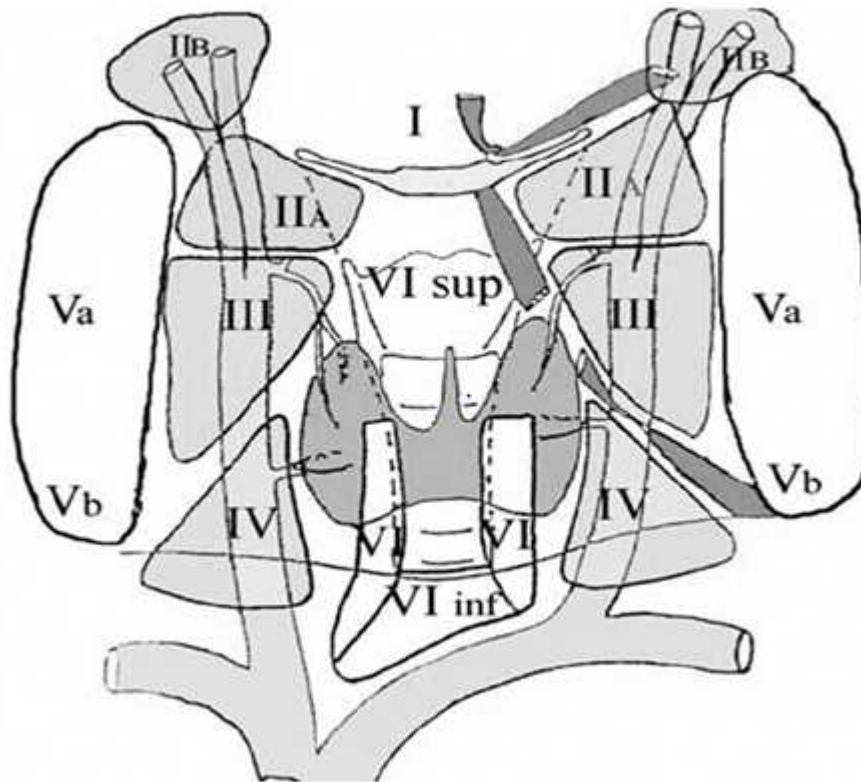
Je soussigne, Mr/Mme, Certifie participer volontairement à l'étude portant sur le dosage de la calcitonine dans le liquide de ponction nodulaire /ganglionnaire après cytoponction et ce, après avoir été informé sur son déroulement, les effets attendus, les avantages et les inconvénients possibles.

Signatures:

Investigateur principal:

Participant:

Annexe 6: Compartiments ganglionnaires du cou



I- Compartiment sous mentonnier

IIA, IIB- Compartiment jugulo-carotidien supérieur

III- Compartiment jugulo-carotidien moyen

IV- Compartiment jugulo-carotidien inférieur

Va- Triangle postérieur sus digastrique

V b- Triangle postérieur sous digastrique ou chaîne sus claviculaire

VI- Loge centrale.

Annexe 7: Fiche de recueil des données

N° d'identification:

Origine géographique:

Sexe:

Nom:

Prénom:

Date de naissance:

Habitudes de vie: Tabac:

Alcool:

ATCD personnels: prise d'IPP:

ATCD de tumeur endocrine:

ATCD familiaux de CMT:

NEM 2:

Manifestations cliniques:

Motif de consultation:

Ancienneté du goitre:

Manifestations cliniques initiales:

- Diarrhée:

- Flush:

Hyperthyroïdie:

Hypothyroïdie:

Signes de NEM 2:

Examen du cou: Goitre nodulaire:

Goitre multinodulaire:

Adénopathies cervicales:

Signes de compression :

Bilan hormonal:

TSHus:

Ac anti TPO:

Ac anti Tg:

Calcitonine (CT):

ACE:

Bilan biologique:

Créatinine:

Urée:

CRP:

Échographie abdominale:

Radio thoracique:

Échographie cervicale:

Dimensions du goitre

Dimensions et siège des nodules

Dimensions et siège des ganglions:

Classification TIRADS:

Cytoponction:

Nodulaire:

Ganglionnaire:

Dosage de CT dans le liquide de ponction:

Bilan d'extension:

Métastases à distance

Chirurgie: (thyroïdectomie totale, subtotale ou loboisthmectomie, curage ganglionnaire)

Histologie définitive:

Immunohistochimie:

Étude génétique:

Annexe 8: Classification TNM 2017 (8^{ème} édition)

pTNM 8^e édition (2018)	
T	
T1a	T ≤ 1cm (ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T1b	T > 1cm et ≤ 2cm (avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T2	T > 2 cm et ≤ 4 cm (avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne)
T3	T > 4 cm
T3a	avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne) ou
T3b	avec extension macroscopique aux muscles péri- thyroïdiens (muscle sterno-hyoïdien, sterno-thyroïdien, thyro-hyoïdien ou homo-hyoïdien)
T4a	Quelle que soit la taille tumorale avec extension extra- thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanés, ou du larynx ou de la trachée ou de l'œsophage ou du nerf récurrent
T4b	Quelle que soit la taille tumorale, avec extension extra- thyroïdienne et invasion de fascia pré-vertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N	
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
Nx	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)
N1a	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs pré-trachéal ou récurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)
N1b	Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV, ou V) ou retro-Pharyngé
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

**Annexe 9: Tableau récapitulatif des données biologique,
cytologiques et histologiques des patients**

Patient	Sexe	Age	Nombre de lésions	CT plasm (pg/mL)	Cytopct	CT in-situ (pg/mL)	Histologie
P1	M	56	3	45,07	CMT - CMT - CMT -	GG1: 1,13 GG2: 1,27 GG3: 1,28	B B B
P2	F	37	2	1310,19	CMT - CMT -	GG1: 687,55 GG2: 103,20	CMT CMT
P3	F	44	2	1000	CMT + CMT +	GG1: 32,55 GG2: 62,20	CMT CMT
P4	M	62	2	212,68	CMT - CMT -	GG1: 6,32 GG2: 47,20	B CMT
P5	M	38	1	86,13	CMT +	Récidive: 36,26	CMT
P6	M	71	2	1573,56	CMT + CMT +	GG1: 1003,86 GG 2: 2014,68	CMT CMT
P7	M	76	1	551,35	CMT -	GG: 624,00	CMT
P8	M	43	1	3332,94	CMT +	Nod: 1001,95	CMT
P9	M	42	5	885,63	CMT + CMT + CMT - CMT - CMT +	GG1: 874,56 GG2: 800,00 GG3: 46,00 GG4: 0,21 GG5: 22,99	CMT CMT CMT B B
P10	M	64	2	16,88	CMT - CMT -	GG1: 10,86 GG2: 6,34	CV CV

ANNEXES

P11	M	56	2	1308,89	CMT - CMT -	GG1: 2335,43 GG2: 1340,20	CMT CMT
P12	M	77	4	25,78	CMT - CMT - CMT - CMT -	Nod 1: 7,68 Nod 2: 6,57 Nod 3: 18,50 GG 1: 12,20	CV B μ CMT CV
P13	F	28	2	855	CMT + CMT +	GG1: 1996,68 GG2: 2871,00	CMT CMT
P14	M	64	5	4080	CMT + CMT - CMT + CMT + CMT +	Nod 1: 542,30 Nod 2: 7,30 GG1: 891,27 GG2: 1200,77 GG3: 420,00	CMT B CMT CMT CMT
P15	F	58	1	997	CMT -	GG : 9690,13	CMT
P16	M	34	3	583	CMT + CMT + CMT -	Nod 1: 1383,00 Nod 2: 960,00 GG: 1858,00	CMT CMT CMT
P17	M	35	2	1270	CMT - CMT +	GG: 2026,28 Récidive: 1720,30	CMT CMT
P18	M	56	1	1420	CMT -	GG: 930,00	CMT
P19	M	43	2	1292	CMT - CMT -	GG1: 58,29 GG2: 2598,00	CMT CMT
P20	F	51	2	319,97	CMT - CMT -	GG1: 6,98 GG2: 404,86	B CMT

P: patient, M: masculin, F: féminin, Nod: nodule, GG: ganglion, B: bénigne, CV: carcinome vésiculaire.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-** Leenhardt L, Ménégau F, Franc B, Hoang C, Salem S, Bernier MO, Dupasquier-Fédiaevsky L, Le Marois E, Rouxel A, Chigot JP, Chérié-Challine L, Aurengo A. Cancers de la thyroïde. EMC Endocrinologie- Nutrition. Mise à jour 2005. 10-008-A-50, 27p.
- 2-** Horn HC-Jr. Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant of seven cases. *Cancer* 1951; 4: 697-707.
- 3-** Pagès A. Essai sur des cellules Claires de Feyrter. Thèse de doctorat en médecine, Montpellier, 1955.
- 4-** Hazard JB, Hawk WA, Grile GJr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-161.
- 5-** Milhaud G, Tubiana M, Parmentier C, Coutris G. Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine. *CR Acad Sci Paris* 1968; 266:608-10.
- 6-** Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31:163-6.
- 7-** Schimke RN, Hartmann WF. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a distinct genetic entity. *Am J Int Med* 1965; 63: 1027-39.
- 8-** Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia. *Medicine* 1968; 47: 371-409.
- 9-** Donis-Keller H, Shenshen D, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-6.
- 10-** Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. *Ann d'Endocrinologie* 2007, 68: 325-331.
- 11-** Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Ann Sosa A. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost- effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(6):2173-2180
- 12-** Boudissa M. Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques du cancer médullaire de la thyroïde en Algérie. [Thèse pour le diplôme de D.E.S.M]. Faculté de médecine d'Alger, 2008.
- 13-** Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration. *Endocrinol Metab* 2007, 92(6): 2115-2118.
- 14-** Modigliani E. Le cancer médullaire de la thyroïde. *Rev Med Interne* 1999, 20: 490-503.
- 15-** Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, Attanasio D, Romanelli F, Guidobaldi F, Guarino M, Crescenzi A, Valabrega S. Measuring calcitonin in wash-out of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol* 2012 May, 40(5): 394-8.
- 16-** Trimboli P, Nigri G, Romanelli F, Ciccirella Modica DD, Crescenzi A, Valabrega S, Giovanella L. Medullary thyroid nodules by measurement of calcitonin(Ct) in aspiration needle washout in patients with multinodular goiter and moderately elevated serum Ct. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012 Apr, 120 (4): 234-7.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 17-** Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidoladni L, Romanelli F, Ventura C, Laurenti O, Messuti I, Solaroli E, Madaio R, Bongiovanni M, Orlandi F, Crescuzi A, Valabrega S, Giovanella L. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid carcinoma: a retrospective multicenter study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Jan, 80(1): 135- 40.
- 18-** Siqueira, D. and al, Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by Calcitonin measurement in wash -out fluid from fine needle aspiration of cervical lymph node. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009, 53: 479-481.
- 19-** Abraham D, Gault PM, Hunt J, Bentz J. Calcitonin estimation in neck lymph node fine-needle aspirate fluid prevents misinterpretation of cytology in patients with metastases medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19:1015-1016.
- 20-** Bugalho MJM, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: Fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91: 56-60.
- 21-** Wémeau JL. Les maladies de la thyroïde. Paris: Elsevier Masson, 2010, 186p.
- 22-** Leclère J, Orgiazzi J, Roussi B, Schlienger JL, Wemeau JL. La thyroïde: des concepts à la pratique clinique. 2^{ème} éd Paris: Elsevier, 2001, 615p.
- 23-** Thompson NW, Eckhauser FE, Harnes JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgey* 1982, 92: 814-21.
- 24-** Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural nest origin of mammalian ultimobranchial C.Cells. *Histochemie*, 1971, 27: 92-102.
- 25-** Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM. Pathology of thyroid tumors (second part). In: *Thyroid tumors*. 4^{ème} edition, France: IME (ESTIMPRIM). Mars 2015. 388p.
- 26-** Perlemuter L, Thomas JL. *Endocrinologie: Abrégés connaissances et pratique*. 5^{ème} éd Paris : Masson, 2003,493p.
- 27-** D'herbomez M. Dosage de la calcitonine : indications et interprétations. *Press med* 2011, 40: 1141-1146.
- 28-** Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido J et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and pronostics factors in 161 patients. *Medecine* 1984, 63: 319-342.
- 29-** Rossi RL, Cady B, Meissner WA, Wool MS, Sedgwick CE, Werber J. Non familial medullary thyroid carcinoma. *Ann J. Surf* 1984, 139: 554-560.
- 30-** Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R, Johansson H, Lundell C and the Swedish MTC study group. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989, 63: 1196-1204.
- 31-** Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Métab* 2004, 89(1): 163-168.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 32-** Guliana LM, Franc B, Duron F. Cancer médullaire de la thyroïde. EMC Endocrinologie-Nutrition Mise à jour 2001,10-008-B-10 15p.
- 33-** Djemli K. Les cancers de la thyroïde. O.P.U Alger 1983.
- 34-** Benserai FZ. Cancer primitif de la thyroïde : étude cytopathologique, anatomopathologique, immunohistochimique et corrélations anatomocliniques. Thèse pour le diplôme de D.E.S.M. Faculté de médecine d'Alger, Septembre 2004.
- 35-** Cohen R, Bihan H, Franc B. Cancer médullaire de la thyroïde. EMC Endocrinologie-Nutrition. Mise à jour 2008, 10-008-B-10,17p.
- 36-** Fialkowski EA, MoleyJF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. J Surg oncol2006, 94(8): 737-747.
- 37-** INCA. Chirurgie prophylactique des cancers à prédisposition génétique: Cancer médullaire familial- néoplasie endocrinienne multiple type 2 (en ligne) Aout 2009. Disponible sur www.e-cancer.fr
- 38-** Schlumberger M, Pacini F. Tumeurs de la thyroïde. Editions Nucleon, Paris 1997, 347p.
- 39-** Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (oxf) 2004,61: 299-310.
- 40-** Niccoli- Sire P et Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE). Cancer médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2) : livret de recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Janvier 2006, 53 p.
- 41-** MachensA, BranchhoffM, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 3999- 4003.
- 42-** Kraimps J, Denisot A, Carnaille B, Henry JF, Proye V, Bacourt F et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2 A: a retrospective french multicentric study: World J Surg 1996, 20: 808-13.
- 43-** Traugott AL and Moley JF. Multiple endocrine neoplasia type 2: Clinical manifestations and management (chapter 18) .In: Steven T Rosen. Cancer treatment and research: Endocrine neoplasia. USA: Cord Sturgeon 2010, 347p.
- 44-** Leboulleux S, TravagliJP, CaillouB, Laplanche A, Bidard JM, Schumberger M, Baudin E. Medullary thyroid carcinoma as part of multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. Cancer 2002, 94: 44-50.
- 45-** Clive S. Grant. Medullary thyroid carcinoma and associated multiple endocrine neoplasia type 2. In Ian D. Hay and John A.H. Wass.Clinical endocrine oncology. 2eme ed USA: Blackwell publishing 2008, 644p.
- 46-** Well SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans, DB, Gagel RF, Lee N, Machens A et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015, 25(6): 567- 610.
- 47-** O'Riordain DS, O' Brien T, WeaverAL et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B. Surgery 1994, 116:1017-1023.
- 48-** Leenhardt L. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien. J Radiol 2009; 90: 354- 61.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 49-** Harveyand A, Pasioka JL. Sporadic medullary thyroid cancer (chapter 4).In: Steven T Rosen. Cancer treatment and research: Endocrine neoplasia. USA: Cord Sturgeon 2010, 347p.
- 50-** Mendelsohn G, Willis SA, Bay-Lin SB. Relationship of carcino embryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984, 54: 657-662.
- 51-** Raue F and Frank-Raue K. Epidemiology and clinical presentation of medullary thyroid carcinoma. In: Friedhelm Raue. Medullary thyroid carcinoma: Biology- Management-Treatment. Switzerland: Springer international publishing 2015, volume 204, 249p (Recent Result in Cancer Research).
- 52-** Calmettes C. Le cancer médullaire de la thyroïde: acquis et interrogations. *Médecine/Sciences* 1991; 7: 22-9.
- 53-** Orgiazzi J. Cancer médullaire de la thyroïde: aspects génétiques. *Ann. Endocrinol* 2003; 64 (4): 345-349.
- 54-** Manie S, Santoro M, FuscoA, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfonction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001,17: 580-89.
- 55-** Chanson P, Young J. *Endocrinologie*, Paris : Doin éditeurs, 2000, 535p.
- 56-** Gimm O, Ukkat J, Niederle BE et al. Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A (related RET mutations non affecting codon 634).*World J Surg*, 2004, 28: 1312-1316.
- 57-** Miyauchi A, Futami H, Yokozawa T et al.Two germLine missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogène in the same allèle in a patient with multiple endocrine neoplasia thpe 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res*. 1999, 90: 1-5.
- 58-** Menko FH, Luijt RB, DeValk IA et al. Atypical NEM 2B associated with two germLine RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 393-397.
- 59-** Rey JM, Brouillet JP, Fonteneau-Allaire J, Boneu A et al. Novel germLine RET mutation segregation with papillary thyroid carcinoma. *Gene, Chromosomes, Cancer*, 2001, 32: 320-325.
- 60-** Eng G, Clayton D, Schuffenecker I et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasiatype 2. International RET mutations consortium analysis. *JAMA* 1996, 276: 1575-79.
- 61-** Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro O et al. A novel point mutation in the intra cellular domain of the RET proto-oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 4176-4178.
- 62-** Kitamura Y, Good Fellow PJ, Shimizu K et al. Novel germLine RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC.*Oncogène* 1997, 14: 3103-3106.
- 63-** Berndt L, Reuter B, Saller B et al. A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 770-774.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 64-** Nicolli Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Charbier F, Baldet L et al and the GETC. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non- cysteine RET mutations: phenotype-genotype relation-ship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(8): 3746-3753.
- 65-** Feldman GL, Edmouds MW, Ainsworth PJ, Schuffenecker I, Lenoir JM, Saxe AW and al. Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a RET V804M mutation. *Surgery* 2000, 128: 93-98.
- 66-** Lesueur F, Cerbian A, Cranston A and al. Homozygous mutations at codon 804 in the RET protooncogene in medullary thyroid carcinoma/ multiple endocrine neoplasia type 2A patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 3454 - 3457.
- 67-** Traugott LA and Moley JF. The RET protooncogene (chapter 17). In: Steven T Rosen. *Cancer treatment and research: Endocrine neoplasia. USA: Cold Sturgeons* 2010, 347p.
- 68-** Elisei R, Cosci B, Romei C and al. Prognostic significance of somatic RET oncogène mutation in sporadic medullary thyroid cancer: a 10 years follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 682-687.
- 69-** Zedenius J, Larsson C, Bergholm U and al. Mutation of codon 918 in the RET protooncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 3088-3090.
- 70-** Calmette C. Cancer médullaire de la thyroïde. *Bull Cancer* 1990, 77: 1063-1072.
- 71-** Schmid KW. Histopathology of C Cells and medullary thyroid carcinoma. In: Friedhelm Raue. *Medullary thyroid carcinoma: Biology- Management- Treatment. Switzerland: Springer international publishing* 2015, volume 204, 249p (Recent Result in Cancer Research).
- 72-** Albores Savedras J, Livolsi VA, Williams EW. Medullary carcinoma. *Sem in Diagn Pathol* 1985, 2: 137-146.
- 73-** Rosai J, Carcaugui M, Delellis RA. Atlas of tumor pathology of the thyroid gland 3rd series, Washington: Armed forces institutes of pathology 1992: 207-258.
- 74-** Delellis RA, Wolf HJ. Calcitonin immunohistochemistry. New York: Masson 1981: 61-74.
- 75-** Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. OMS pathology and genetics tumor of endocrine organs. Lyon: IARC press; 2004: 320p.
- 76-** Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guérin O et al. Sex-related C- cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 42-7.
- 77-** Wolf HJ, Melvin KE, Cervi- Skinner SJ, Saad AA and al. C Cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289: 437-41.
- 78-** Guyétant S, Bléchet C, Saint André JP. Hyperplasie des cellules C. *Ann Endocrinol* 2006 ; 67: e1-9.
- 79-** Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid, deparation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 1996; 77(4): 750-756.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 80-** Guyétant S, Josselin N, Savengner F, Rohmer V, Michalak S, Saint André JP. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. Clinico-pathological, biological and genetic correlation in a series of 66 consecutive patients. *Mod Pathol* 2003; 16: 756-63.
- 81-** Hinze R, Gimm O, Brauckhoff M, Schneyer U, Dralle H et al. physiologic and neoplastische C-Cell hyperplasien der schilddrüse morphologisch und biologisch distinkte entitäten. *Pathology* 2001; 22: 259-65.
- 82-** Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al. C-Cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am Surg Pathol* 1998; 22:722-8.
- 83-** Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histological study of 50 consecutive patients. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1245-51.
- 84-** Franc B, Modigliani E. Le carcinome médullaire de la thyroïde. Evolution des concepts. *Arch Anat Cyto Patho* 1998; 46: 160-171.
- 85-** Beressi N, Campos M, Franc B, Niccoli P, Dumontier D, Boneu A, L Baldet, Modigliani E and G.E.T.C. Sporadic medullary thyroid carcinoma: a retrospective study in 80 patients. *J Endocrinol invest* 1997; 20 (5 suppl) 113A.
- 86-** Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment- a single center experience. *Surgery* 2007 142:1003-10.
- 87-** Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070-5.
- 88-** Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal post operative medical imaging. *Br J Cancer* 2003; 88: 1537-42.
- 89-** Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM. Medullary thyroid carcinoma (fifth part). In: *Thyroid tumors*. 4ème édition, France: IME (ESTIMPRIM). Mars 2015. 400p.
- 90-** Schlumberger M, Gardet PG, DeVathaire F, Sarrazin D, Travagli JP, Parmentier C. External radiotherapy and chemotherapy in MTC patients. *Euro Text Ltd* 1991; 211: 213-220.
- 91-** Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2014, 120 (21): 3287-3301.
- 92-** Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Le carcinome médullaire de la thyroïde: les nouvelles approches thérapeutiques. *Ann Endocrinol* 2007; 68: 37-43.
- 93-** Nocera M, Baudin E, Pellegriti E, Caillou AF, Mechelany- Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin – streptozocin and 5FU- dacarbazine. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine (GETC). *Br. J Cancer* 2000; 83: 715-718.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 94-** Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5 – fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 763-765.
- 95-** Rajhbeharrysingh U, Taylor M, Milas M. Medical therapy for advanced forms of thyroid cancer. *Surg Clin N Am* 2014; 94: 541 -571.
- 96-** Dabu R, Hu MH, Grubbsand EG, Gagel RF. Use of tyrosine kinase inhibitors for treatment of medullary thyroid carcinoma. In: Friedhelm Raue. *Medullary thyroid carcinoma: Biology- Management- Treatment*. Switzerland: Springer international publishing 2015, volume 204, 249p (Recent Result in Cancer Research).
- 97-** Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Métab* 2007; 92: 4185-90.
- 98-** Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R, Johansson H et al. Clinical characteristic in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: a nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. *Cancer* 1989; 63: 806-16.
- 99-** Raue F. German medullary thyroid carcinoma/ multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN study group. *Medullary thyroid carcinoma/ MEN type 2*. *Langgenbecks Arch Surg Deut. Ges.fur. chir*; 1989 383(5): 334 - 336.
- 100-** Kebebew E, Ituarte PH, Sipersten AE, Duh OY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88(5): 1139-1148.
- 101-** Mashens A, Gimm O, Ukkat J et al. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88: 1909-15.
- 102-** Tammagnini P, Lacobone M, Sebag F et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br. Surg* 2005; 92: 449-53.
- 103-** D'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Cao CD, Schlienger JL, Sapin R et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 749-55.
- 104-** Miraille E, Lacobone 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.
- 105-** Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte- Devolx B et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: result in 889 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 265-73.
- 106-** Bardet J, Campion L, Kraeber- Bodéré F, Chantal JF, Group GTES. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6077-6084.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 107-** Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczo S et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma- Preliminary report. *Thyroid Res.* 2010; 3(1): 10.
- 108-** Meijer JA, Le Cessie S, Vanden Hout WB, Kievit J et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 534-542.
- 109-** Giraudet AL, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lumbroso J, Baudin E, Schumberger. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 239-49.
- 110-** Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as biomarker for medullary thyroid carcinoma. In: Friedhelm Raue. *Medullary thyroid carcinoma: Biology- Management- Treatment.* Switzerland: Springer international publishing 2015, volume 204, 249p (Recent Result in Cancer Research).
- 111-** Algeciras- Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up in patient with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 861-68.
- 112-** Laboureau-Soraes S, Rohmer V. Le carcinome médullaire de la thyroïde en 2012 : qu'apporte la calcitonine de base en l'absence de test de stimulation pour le diagnostic, le pronostic et le traitement ? *Mise au point en endocrinologie*; Novembre 2012 : 91-108.
- 113-** Walter MA, Meier C, Radimerski T et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression free survival in patient with medullary thyroid cancer. *Cancer* 2010; 116: 31-40.
- 114-** Cenci S, Cavedon E, Watutantrige Fernando S, Barollo S and al. Calcitonin measurmentand immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med* 2016.1861-70.
- 115-** Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnad CE, Fink GD. « Hook effect » in calcitonin immunoradiometric assay in patients with medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 361-364.
- 116-** Tommasi MS, Raspanti S. Hook effect in calcitonin immunoradiometric assay. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(8): 1073-74.
- 117-** Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.
- 118-** Basuyan JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women and children. *Clin Chem.* 2004; 50: 1828-30.
- 119-** Castagna MG, Fugazzola L, Maino F, Covelli D et al. Reference range of serum calcitonin in pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 1780-1784.
- 120-** Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease clinical interest and potentiel pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 35-44.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 121-** Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American thyroid association. *Thyroid* 2009; 19(6): 565-612.
- 122-** Costante G, Meringolo D, Durante C, Brianchi D, Nocera M et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450-5.
- 123-** Chambon G, Aloviseti C, Idoux-Louche C et al. The use of preoperative measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular disorders: result from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 75-81.
- 124-** Sheuba C, Kaserer K, Moritz A et al. Sporadic hypercalcitoninémie: clinical and therapeutic consequences. *Endocrine Related Cancer* 2009; 16: 243-253.
- 125-** Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H et al. Recommandations de la Société Française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med* 2011; 40: 793-826.
- 126-** Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Associazione Medici Endocrinology (AME) and European Thyroid Association (ETA) medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 1-50.
- 127-** Lacobonne M, Nicolli-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.
- 128-** Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with RET germLine mutation: a multicenter study of the groupe d'étude des tumeurs endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*.2011; 96: 509-1-518.
- 129-** Parthermore JR, Bronzert D, Roberts G, Deftos LJ. A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 30: 108-111.
- 130-** Doyle P, Duren C, Nerlich K et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high dose calcium versus pentagastrine in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2970-2974.
- 131-** Colombo C, Verga U, Mian C et al; Comparison of calcium and pentagastrine tests for the diagnosis and follow up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 905-913.
- 132-** Mian C, Perrino M, Colombo C, Covedon E et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: Cutoffs, procedures and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1656-1664.
- 133-** Vitale G, Ciccarelli A, Caroglia M, Galderisi M et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: Oméprazole vs. pentagastrin. *Clinical Chemistry* 2002; 48(9): 1505-1510.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 134-** Erdogan MF, Gullu S, Baskal N et al. Oméprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis, follow up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 897-899.
- 135-** Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, De Augustin PP et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the NCI, thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn cytopathol* 2008; 36: 390-9.
- 136-** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ et al. 2015 American Thyroid Association Guidelines for adult's patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
- 137-** Frates MC, Benson CB, Charbonneau JW, Cibas ES, Clark OH et al. Management of thyroid nodules detected at US; Society of Radiologists in Ultrasound Consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
- 138-** Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C et al. An ultra sonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1748-51.
- 139-** Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the national cancer institute, thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Pathol* 2008; 36: 407-24.
- 140-** Cochand- Priollet B, Wassef M, Guillausseau JP, Dahan H. Cytoponction à l'aiguille fine de la thyroïde: intérêt et valeur diagnostic. *EMC oto-rhino-laryngologie.Mise à jour 1995.20-880-A.10.*
- 141-** Pacini F, Schlumberger M, Dralle H. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 787-803.
- 142-** Agence Nationale pour le Développement et l'Evaluation Médicale (ANDEM). La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *J Chir* 1996; 133: 324-32.
- 143-** Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658- 665.
- 144-** Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341-46.
- 145-** Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logrono R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Report of 6 cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(5): 285-292.
- 146-** Franc B, Leenhardt L, Aurengo A, Hejblum G. Cytologie du nodule thyroïdien. *Med ther Endocrinol* 2000; 2: 102-10.
- 147-** Essig GS, Poter K, Schneider D et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: The risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying up on FNA cytology alone. *Endocr Pract* 2013; 19(6): 920-7.
- 148-** Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2015; 82: 280-285.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 149-** Zedenius J, Dwight T, Robinson BG, Deldridge L, Backdahl M, Wallin G et al. A rapid method for DNA extraction from fine needle aspiration biopsies of thyroid tumors and subsequent RET mutation analysis. *Cancer Detect Prev* 1998; 2: 544-8.
- 150-** Takano A, Miyanchi A, Matsuzuka F, Higashiyama T et al. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma by RT-PCR using RNA extracted from leftover cells within a needle used for fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 951-5.
- 151-** Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N, Hirokawa M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid* 2007, 17: 635-638.
- 152-** Baldini E, Sorrenti S, Di Gioia C, Devito C, Antonelli A, Gnessi L, Garbotta G and al. Cervical lymph node metastases from thyroid cancer; does thyroglobulin and calcitonin measurement in fine needle aspirates improve the diagnostic value of cytology. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 7.
- 153-** Diazzi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata AR, De Santis MC, Simoni M, Ciani K, Carani C, Rochira V. The diagnostic value of calcitonin measurement in washout fluid from fine needle aspiration of thyroid nodules in the diagnostic of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract* 2013; 19(5): 769-79.
- 154-** Giovanella L, Ceriani L, Bongiovanni M. Calcitonin measurement on fine needle washout: preanalytical issues and normal reference values. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 226-9.
- 155-** De Crea C, Raffaelli M, Maccora D, Carozza C and al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout Vs cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *ACTA Otorhinolaryngol Ital* 2014; 34: 399-405.
- 156-** Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systemic review. *Diagn Cytopathol* 2016; 44(1): 45-51.
- 157-** Massaro F, Dolcino M, Dergandi R, Feronr D, Mussap M, Minuto F, Giusti M. Calcitonin assay in wash-out fluid after fine-needle aspiration biopsy in patients with a thyroid nodule and border-line value of the hormone. *Endocrinol Invest* 2009; 32(4): 308-12.
- 158-** Perneger T, Perrier A, Analyse d'un test diagnostic: Courbe ROC, ou "receiver operating characteristics". *Rev Mal Resp* 2004; 21: 398-401.
- 159-** Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. *Ann Biol Clin* 2005; 63(2): 145-54.
- 160-** Depiereux E, pratiques des biostatistique webapps.fundp.ac.be/biostats/modules/modules 35. Consulté le 30/11/2018.
- 161-** Djemli HK. Aspects anatomo - cliniques et pronostics des cancers thyroïdiens en Algérie: à propos de 230 cas. [Thèse pour l'obtention du DESM]. Faculté de médecine d'Alger. Alger 1981
- 162-** Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Dicos-Cio G et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78 : 826- 829.

163- Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin on the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:453-460.

164- Henry JF, Denizot A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Conte Devolx B, De Micco C. Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World Journal of Surgery.* 1998; 22:752-756.

165- Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner- Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 2005; 15: 1267-1272.

166- Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001 Jan; 11(1):73-80.

167- Pelizzo MR, Boschini IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 Patients. *EJSO.* 2007; 33: 493-97.

168- Sifi K, Hanachi S, Lezzar K, Boudaoud K, Nouri N, Benmohamed K, Belatreche C, Abadi N. Caractéristiques cliniques, génétiques et évolutives du cancer médullaire de la thyroïde: à propos de 37 observations. In Elsevier Masson. *Annales d'Endocrinologie.* 33^{ème} congrès de la SFE ; 3-5 Octobre 2016 ; Bordeaux, France ; 2016.p: 306.

169- Khelil NEH, Meghelli SM, Loudjedi L, Berber N. Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT): à propos de 21 cas. In Elsevier Masson. *Annales d'Endocrinologie.* 29^{ème} congrès de la SFE; 10-13 Octobre 2012 ; Toulouse, France. 2012. p: 306.

170- Driouich Y, El Aziz S, Chadli A. Cancer médullaire de la thyroïde : à propos de 28 cas. In Elsevier Masson. *Annales d'Endocrinologie.* 35^{ème} congrès de la SFE ; 12-15 Septembre 2018 ; Nancy , France. 2018. P375.

171- Meurisse N, Defechereux Th, Hamoir E, Maweja S, Meurisse M, Beckers A. Le cancer médullaire de la thyroïde ou, comment des marqueurs et les outils de la génétique autorisent le déploiement de mesures préventives. *Rev Med Liege* 2003 ; 58(5): 346-50.

172- Murat A, Niccoli-sire P. Le cancer médullaire de la thyroïde. *Médecine thérapeutique /Endocrinologie.* Octobre 2000; 2(5) :430-7.

173- Murat A. Cancer médullaire de la thyroïde. In J. Leclère, J. Orgiazzi, B. Rousset, JL. Schlienger, JL. Wemeau. *La thyroïde: des concepts à la pratique clinique.* Paris, Elsevier 2^{ème} éd 2001, 615p.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 174-** Ouerdja Imad. Cancer médullaire de la thyroïde : à propos de 13 cas. [Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine]. Fès : Université Sidi Med Ben Abdellah - Faculté de médecine et de pharmacie. 2017.
- 175-** Bousyf B, Elilie Mawwa Ongoth F, Harroudi T, Latrech H. Profil diagnostic et thérapeutique du cancer médullaire de la thyroïde au CHU Med VI d'Oujda. In Elsevier Masson. Annales d'Endocrinologie. 35ème congrès de la SFE;12-15 Septembre 2018 ; Nancy, France. 2018. P 389.
- 176-** Kim SH, Kim BS, Jung SL, LeeJW, Yang PS, Kang BJ et al. Ultrasonographic finding of medullary thyroid carcinoma: a comparaison with papillary thyroid carcinoma. Korean J Radiol. 2009; 10(2):101-5.
- 177-** Saller B, Moeller L, Gorges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Exp Clin Endocrinol Diab. 2002; 110(8):403-7.
- 178-** Liu MJ, Liu ZF, Hou YY, Men YM, Zhong YX, Gao LY and Liu H. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparaison with papillary thyroid carcinoma. Oncotarget. 2017; 8(16): 27520-28.
- 179-** LeeS, Shin JH, Han BK, KO EY. Medullary thyroid carcinoma: comparaison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. Ajr Am J Roentgenol. 2010; 194(4):1090-94.
- 180-** Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo clinic, 2001-2007: An institutional experience of 1945 cases. Diagnostic Cytopathology. 2012 May. 40 suppl 1: E27-32.
- 181-** JO VY, Renshaw AA, Krane JF. Relative sensitivity of thyroid fine-needle aspiration by tumor type and size. Diagnostic Cytopathology. 2013;41:871-5.
- 182-** Samulski TD, Livolsi VA, Montore K et al. The variable Pathologic presentations of medullary and micro-medullary thyroid carcinoma: an institutional experience. Pathology Research and Practice. 2014; 210:182-85.
- 183-** Pusztaszri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. Adv Anat Pathol. 2014; 21:26-35.
- 184-** Peix JL, Lifante JC, Soardo P, Ochoa S. Cancer médullaire de la thyroïde: de la chirurgie curatrice à la chirurgie prophylactique. Mise au point clinique d'Endocrinologie nutrition et métabolisme. 23-24 Novembre 2004 ; 53-63.
- 185-** Al- Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma- update and present management controversis. Ann R Coll Engl. 2006;88: 433-38.
- 186-** Brauckhoff M, Lorenz K, Ukkat J, Brauckhoff K, Gimm O, Dralle H. Medullary thyroid carcinoma. Scandanivian journal of surgery. 2004; 93: 249-60.
- 187-** Amokrane L. Cancer vésiculaire de la thyroïde en Algérie: aspect épidémiologiques cliniques et pronostics. [Thèse pour l'obtention du DESM]. Faculté de médecine d'Alger. Alger 1999.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

188- Franc B, Rosenberg- Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M et al. Medullary thyroid carcinoma: Search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). Hum Pathol. 1998; 29: 1078-84.

Résumé

Le Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une pathologie rare mais relativement grave dont le pronostic dépend du stade tumoral et de la qualité du traitement chirurgical initial. Le dosage de la calcitonine plasmatique, l'échographie cervicale et la cytoponction sont des examens de premier recours, néanmoins ils ne permettent pas toujours de poser un diagnostic certain en pré opératoire, de plus ils ne permettent pas de définir le nodule porteur de CMT au sein d'un GMN et le ou les ganglions métastatiques. Dans cette étude nous avons ponctionné et dosé la CT in situ dans 45 lésions. En comparant les résultats à l'histologie, la Se de la cytoponction pour le diagnostic du CMT est estimée à 53,12% et la Sp à 92,30% alors que la Se de la CT in situ est de 96,87% et sa Sp est de 100% et ce pour un seuil >22,99pg/ml. Ces résultats suggèrent que la CT in situ, examen simple, accessible et peu couteux est une approche diagnostique intéressante qui offre un argument supplémentaire en faveur du diagnostic positif et topographique du CMT.

Mots clés: Cancer médullaire de la thyroïde, Calcitonine, Cytoponction, CT in situ.

Summury

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare but relatively serious disease, whose prognosis depends on the stage of the tumor and the quality of the initial surgical treatment. The determination of the plasma calcitonin, cervical ultrasound, and fine needle aspiration biopsy are first line examinations, nevertheless they do not always make it possible to make a certain diagnosis in preoperative, moreover they do not define the MTC nodule in a multi nodular goiter and the metastatic lymph nodes. In this study, fine needle aspiration (FNA) and CT FNA were performed in 45 lesions. By comparing the results to histology, the sensitivity of the FNA for the diagnosis is estimated at 53.12% and the specificity at 92.30% while the sensitivity of the CT FNA is 96.87% and the specificity is 100% and this for a cut off >22.99pg/ml. These results suggest that CT FNA, a simple, accessible and inexpensive exam, represents an interesting diagnostic approach that provides an additional argument for the positive and topographic diagnosis of MTC.

Keywords: Medullary Thyroid Carcinoma, Calcitonin, Fine needle aspiration (FNA), CT FNA.

السرطان النخاعي للغدة الدرقية مرض نادر ولكنه خطير نسبياً ويعتمد تنبأ شفاؤه على مرحلة تشخيص الورم ونوعية العلاج الجراحي الأولي. إن تحديد الكالسيتونين في البلازما والموجات فوق الصوتية العنقية والوخز بالإبر هي الفحور الأولية ومع ذلك فهي لا تسمح دائماً بتشخيص المرض قبل الجراحة، علاوة على أنها لا تمكننا من تحديد مكان السرطان في داخل الغدة والعقد العنقية بدقة. في هذه الدراسة اجرينا قياس الكالسيتونين داخل 45 عقدة (الكالسيتونين في الموقع). بمقارنة النتائج مع تحاليل الأنسجة تقدر حساسية الوخز بالإبر لتشخيص هذا النوع من السرطان بـ 53.12 ٪ والخصوصية 92.30 ٪ في حين أن حساسية الكالسيتونين في الموقع هي 96.87 ٪ وخصوصياتها 100 < 22.9 / . تشير هذه النتائج إلى أن قياس الكالسيتونين في الموقع طريقة بسيطة وغير مكلفة تمثل وسيلة تشخيص مثيرة للاهتمام وحنة إضافية تشخيص الصحيح والطوبوغرافي لهذا المرض.

الكلمات الرئيسية: السرطان النخاعي للغدة الدرقية، الكالسيتونين، وخز، الكالسيتونين في الموقع.