

CARACTERISTIQUES PHENOTYPIQUES DU CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE DANS LA NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2A

Introduction : Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est peu fréquent. Il en existe des formes sporadiques et des formes familiales à transmission autosomique dominante isolées ou s'intégrant aux néoplasies endocriniennes multiples de type II (NEM II) définie par l'association d'un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie primaire. Dans sa forme héréditaire, il est associé à la présence de mutations génomiques ponctuelles sur le proto-oncogène RET.

Objectif : Etudier les caractéristiques phénotypiques et évolutives du CMT dans les NEM2a.

Population, méthodologie : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 22 dossiers de patients porteurs d'une NEM2A colligés en 32ans. Ont été appréciées les caractéristiques clinico-biologiques, anatomo-pathologiques et évolutives du CMT.

Résultats :

Le CMT est constant dans la NEM2A. Il représente 53,65% de tous les CMT. Le sexe ratio est de 10H/12F et l'âge moyen de découverte est de 31,5 ans (+/- 12,62). Il est de découverte synchrone aux autres néoplasies de NEM2A dans 50% des cas, précédé du phéochromocytome dans 13,63% et isolé dans 13,63%. Son diagnostic est posé dans 81,8% des cas au cours d'un dépistage systématique et après chirurgie d'un goitre dans 18,18% des cas.

Sur le plan clinique, on retrouve un goitre nodulaire dans X % des cas (type I :22,72%, II : 50%, III :9 %). Le flush syndrome n'est observé que dans un seul cas. Des signes compressifs et des localisations métastatiques uniquement ganglionnaires sont retrouvés dans respectivement 9,09% et 18,18%. Biologiquement le taux de TCT est élevé dans 75% des cas avec un taux moyen de 968,1pg/ml (+/- 1280) (N<13). La cytoponction était suspecte dans 31,81% des cas et l'échographie évocatrice dans 68,18%. L'étude anatomo-pathologique retrouvait un stade précoce TNM à I dans 68,18% des cas (+ un ectopique). L'atteinte était multifocale et bilatérale dans 2/3 des cas et unilatérale dans 22,72%. Une mutation du proto-oncogène RET a été constatée chez cinq familles étudiées : La mutation 634 (n : 3) correspondant à un phénotype de NEM2A et la mutation 618 (n :1). L'évolution a été émaillée de deux décès liés aux complications du phéochromocytome. Une rémission chirurgicale et biochimique a été observée dans uniquement 13,63% des cas. Dans le reste des cas le CMT est resté évolutif en raison d'une chirurgie incomplète.

Discussion :

Le CMT est une tumeur rare de la thyroïde (5-10% des carcinomes thyroïdiens) [1]développée à partir des cellules parafolliculaires ou cellules C.

Dans la majorité des cas, il est sporadique mais peut être héréditaire dans près de 30% des cas (vs % notre série), s'intégrant dans la NEM2 (30% vs 100 % notre série) [1] . Dans ce cas ,il est constant dans ses trois formes : NEM2A (CMT+phéochromocytome+hyperparathyroïdie) , NEM2B (CMT+Phéochromocytome+ aspect marphanoïde+ ganglioneuromatose) et FCMT (CMT

familial) [2]. l'âge de survenue est plus précoce dans les CMTH (âge moyen au diagnostic de 33.4 ans \pm 12,5 VS 47,1 \pm 12,8 ans dans les formes sporadiques, dans notre série) . Le diagnostic et la prise en charge plus précoces dans ses formes est due en grande partie au dépistage systématique, en particulier des formes familiales . Les éléments prédisant à un bon pronostic sont essentiellement l'âge jeune , le stade de classification TNM et la qualité du geste chirurgical.

En effet, lorsque le diagnostic est connu en préopératoire et que le stade tumoral n'est pas avancé, la thyroïdectomie totale complétée par un curage réglé des compartiments ganglionnaires latéraux et central permet d'obtenir une rémission post opératoire. La thyroïdectomie doit être totale étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales (2/3 de nos patients)et dans un tiers des formes apparemment sporadiques . L'exérèse des compartiments ganglionnaires doit être large quel que soit le résultat du bilan préopératoire et quelle que soit la taille de la lésion, car l'envahissement des ganglions est très fréquent : plus de 50 % des cas dans les macrocancers (VS 18 % dans notre étude) et 30,9 % dans les microcancers .

Les circonstances de diagnostic du CMT sont différentes selon qu'il s'agit d'une forme sporadique, du cas index d'une forme familiale, ou d'un cancer dépisté par une enquête familiale. L'exploration d'un nodule thyroïdien est le mode de révélation habituel des CMT sporadiques et des cas princeps des formes familiales. [3]

Son diagnostic est basé sur le dosage de la thyrocalcitonine et la cytoponction thyroïdienne car il est rarement symptomatique (goitre ou flush syndrome) comme c'est le cas dans notre série.

Il est dû dans les formes familiales à une mutation du protooncogène RET localisé sur le chromosome 10. L'identification d'une mutation *du gène RET et les enquêtes familiales dans les formes héréditaires de la maladie*, permettent ainsi de prendre en charge plus efficacement la pathologie et ainsi d'améliorer le pronostic des patients atteints de ce cancer.

Il existe de nombreuses mutations du gène RET avec une corrélation génotype-phénotype [4]. Plus de 95 % (VS 80% dans notre série) des mutations présentes dans les familles se situent sur le codon 634 de l'exon 11. La conséquence est qu'un patient porteur de cette mutation est à haut risque d'avoir une NEM IIa . Quelques autres cas ont des mutations en 618 (Une famille dans notre série) , 918 (Une famille dans notre série) ou 620 sur l'exon 10 . Certains types de mutations ont une valeur prédictive du développement d'un phéochromocytome ou d'une hyperparathyroïdie [18] , de l'agressivité du cancer médullaire et de la précocité de la transformation maligne des hyperplasies des cellules C : très précoce chez les patients porteurs de mutation dans l'exon 11 pour les NEM IIa , d'expression plus retardée ou plus lente dans certaines formes de F-CMT avec mutation dans l'exon 10

Conclusion :

La découverte systématique des formes héréditaires de CMT lors du dépistage devant une NEM ou la présence d'un cas index familial en fait des tumeurs de bon pronostic par un diagnostic plus précoce, un degré d'évolutivité moins élevé et un stade tumoral moins avancé. L'analyse moléculaire du gène RET doit être effectuée systématiquement. Elle permet un diagnostic pré symptomatique et une prise en charge spécifique, prophylactique et efficace des apparentés génétiquement à risque. La mutation 634 est la plus fréquente avec une relation phénotype/génotype concordante.

1 : Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007

2 : A Tacaliti , F Silveti et al.Genetic Alterations in Medullary Thyroid Cancer: Diagnostic and Prognostic Markers. Curr Genomics. Dec 2011; 12(8): 618–625.

- 3: Saad MF, Ordonnez NG et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984 ; 63 : 319-342
- 4: Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B.. Néoplasies endocriniennes multiples de type 2. *Encyclopédie Orphanet*. Octobre 2007