

# Caractéristiques cliniques , génétiques et évolutives du carcinome médullaire de la thyroïde : A propos de 37 observations

Sifi K. <sup>(1, 2)</sup>, Hanachi S<sup>(1, 2)</sup>, Lezzar K. <sup>(3)</sup>, Boudaoud K.<sup>(3)</sup>, Nouri N. <sup>(3)</sup>, Benmohamed K.<sup>(3)</sup>, Benlatreche C. <sup>(1,2)</sup> Abadi N. <sup>(1,2)</sup>

- 1) Laboratoire de biochimie du CHU de Constantine
- 2) Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire de l'université de Constantine
- 3) Service d'endocrinologie du CHU de Constantine

## Introduction

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT) sont des tumeurs neuroendocrines développées à partir des cellules C thyroïdiennes. Ils se présentent sous deux formes: Sporadique vrai dans 75 % des cas ou familiale dans près de 25 % des cas. Il s'intègre alors dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2A, NEM2B, cancer médullaire de la thyroïde familial (FMTC)).

Les mutations germinales du proto-oncogène RET sont bien connues pour être la cause génétique du CMT des NEM2. Elles peuvent être identifiées par un criblage génétique.

Le CMT familiale représente l'exemple de cancer bénéficiant du dépistage génétique.

## Objectif :

-Étudier les caractéristiques phénotypiques , génotypiques et évolutives de patients présentant un CMT originaires de l'Est Algérien.

## Patients et méthodes

Etude ayant porté sur 37 cas de CMT appartenant à 25 familles non apparentées colligés en 6 ans adressés par le service d'endocrinologie du CHUC. Ont été appréciées les caractéristiques cliniques , biologiques, génétiques et évolutives du CMT.

Huit cas de NEM2A (cas index et apparentés du premier degrés), 29 cas de CMT sporadique. Les critères diagnostics du CMT ont été posés par l'anatomie pathologique et confirmés dans certains cas par l'étude génétique.

## Résultats

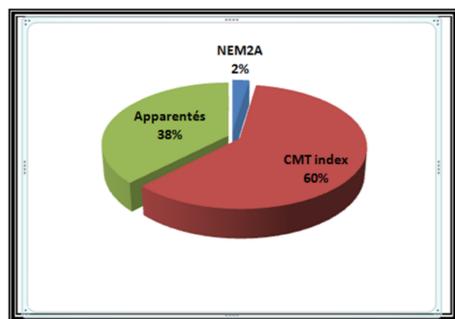
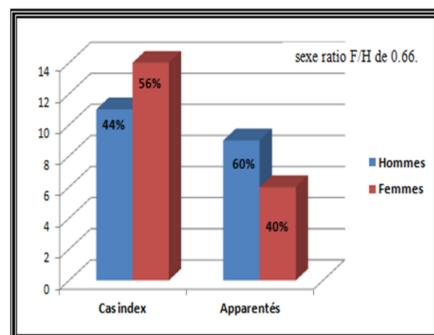


Fig. Répartition de la population d'étude



Répartition des cas index et des apparentés selon le sexe

Tableau : Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge

	cas index			Apparentés		
	T	F	H	T	F	H
Age moyen (ans)	44.0	45.64	42.09	18.57	21.14	16.81
Ecart-type	12.56	13.38	11.74	14.87	14.51	11.72

L'âge moyen des CMT sporadiques est de : 44.54 ± 12.61 ans

Répartition des patients selon l'âge de début du CMT

Age (années)	Nombre	Fréquence
20-29	3	12 %
30-39	6	24 %
40-49	10	40 %
50-59	3	12 %
60 et plus	3	12 %
Total	25	100%

## Caractéristiques cliniques des CMT Recrutés

Circonstance de diagnostic du CMT chez les cas index CMT	Fréquence
Nodule thyroïdien	62,50 %
Adénopathies	20,99 %
Goitre multinodulaire	12,51 %
HTA maligne	4 %

## Autres circonstances diagnostiques associées

Circonstances diagnostiques	Fréquence
Diarrhée motrice + nodule thyroïdien	12 %
Notalgia + Diarrhée motrice + HTA	4 %
Le syndrome de flush	4 %

## Caractéristiques biologiques, génétiques et évolutives des patients:

Tableau : taux plasmatiques de CT préopératoire chez les CMT cas index

CT (pg/ml)	Fréquence (%) Pré opératoire	Fréquence (%) Postopératoire
<2	/	32% (8/25)
10-150	12% 4 (1/25)	8% 4% (1/25)
150-1000	/	8 % (2/25)
1000 et plus	8% (2/25)	56 % (14/25)
Non faite	88 % (22/25)	0

### Fréquence de la mutation C634Y retrouvée chez les cas index

Mutation C634Y	Fréquence
Absence	92 %
Présence	8 %
Total	100 %

T G T R C C  
c2096 → (TGC>TAC) → Cys > Tyr

### Fréquence des mutations de RET chez les apparentés du premier degré des cas index mutés

Nombre	Diagnostic	Mutation	Fréquence
7 Apparentés	NEM2A	C634Y	46.66 %
5 Apparentés	Indemnes	Aucune mutation	33.34 %
3 apparentés	CMT/NEM2A	Aucune mutation	20 %

### La CT avant et après chirurgie chez les apparentés

Apparentés du cas index	CT avant chirurgie	CT après chirurgie
Neveux	11	-
Fils	66.66 % 756	760/766/478/423
Fille	5	<2
Neveux	11	50 % 42
Frère cadet	Non faite	106/429
Sœur	558.82	116/76.6/154
Sœur	4.87	<2

### Fréquence des mutations de RET chez les apparentés du premier degré des cas index mutés

Apparentés du cas index	Méthodes urinaires (0,20-1 µmol/24 h)	Fréquence de la catécolamine normale chez les apparentés
Neveux	Non fait	Paracatécolamine normale 80 %
Fils	Non fait	Phéochromocytome normale 80 %
Fille	42 %	PTH normale 80 %
Neveux	Non fait	ACE 80 %
Frère cadet	1,5	
Sœur	11,03	
Sœur	1,5	

### Apparentés ayant subi une thyroïdectomie prophylactique

Apparentés du cas index NEM2A	Thyroïdectomie
Neveu (Fils de son frère)	N'ayant pas subi pour le moment la thyroïdectomie
Fils du cas index	Thyroïdectomisé
Fille du cas index	Thyroïdectomisée
Neveu (Fils de sa sœur)	Thyroïdectomisée
Frère cadet du cas index	Thyroïdectomisé
Sœur du cas index	Thyroïdectomisée
Sœur aînée du cas index	Thyroïdectomisée

## Discussion

➤ 8 cas de NEM2A ,1 cas de CMTF et 29 cas index de CMT d'apparence sporadique.

Chez les cas index CMT, nous avons noté une prédominance féminine , par contre chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré la prédominance est masculine . Une différence dans l'âge moyen au diagnostic des CMT : 33 ans pour les NEM2A (34.6 ans pour Begholm et al ), - 44 ± 12.56 ans pour les CMT d'apparence sporadiques avec une prédominance féminine, ce qui concorde avec les travaux de Begholm et al , Raue et al et Matias-Guiu et al 2004. De plus de nombreuses études ont montré que l'incidence maximale du CMT se produit dans la cinquième décennie de la vie tandis que le CMT héréditaire peut être diagnostiqué plus tôt, selon la disponibilité du criblage génétique et biochimique (Raue Fet al ).

➤ Le nodule thyroïdien était le motif de consultation pour 62,50% des cas index CMT d'apparence sporadique suivi des adénopathies et du goitre multinodulaire, ce qui concorde avec les données de la littérature (Takami H, Oncol Rep 1996 P.Sánchez / Endocrinol Nutr 2011)

➤ Le PHEO bilatéral, déclaré à l'âge de 33 ans a été le mode de découverte du cas index NEM2A. Les PHEO sont synchrones ou métachrones au CMT apparaissent rarement avant l'âge de 20 ans . Ils sont bilatéraux dans deux tiers des cas. (P.Sánchez / Endocrinol Nutr 2011) ce qui a été vu chez notre cas index NEM2A.

La notalgia et le syndrome de flush ont été observés dans un seul cas et la diarrhée motrice l'a été dans 3 cas. Le syndrome de flush et la diarrhée motrice restent des circonstances diagnostiques rares, ils sont associés à des tumeurs évoluées avec hypersécrétion majeure de CT (Niccoli-Sire P ) c'est ce qui a été observé chez deux de nos cas index CMTs qui avaient présenté un taux de CT > 2000 pg/ml.

Le diagnostic du CMT en préopératoire est rarement fait puisque le dosage de la CT n'est pas réalisé de façon systématique devant tout nodule thyroïdien.

Dans le cadre du CMT, Le dosage de la CT en préopératoire est le moyen le plus fiable , doit permettre de proposer une chirurgie d'emblée adéquate. Les résultats de la guérison chirurgicale sont évalués en fonction du dosage postopératoire de la CT.

Le diagnostic du PHEO est en première intention un diagnostic biologique fait sur l'élévation des méthoxyamines urinaires ou plasmatiques ( Proye C Annales de chirurgie 2003).

L'ACE était élevé chez 36 % des cas index CMT d'apparence sporadique . L'ACE est un facteur de mauvais pronostic du CMT ; il signifie une dédifférenciation du CMT.

L'analyse génétique du proto-oncogène RET est devenue indispensable dans la prise en charge des NEM2 ,elle permet des indications chirurgicales précoces chez les sujets génétiquement prédisposés. Le criblage génétique du proto-oncogène RET chez tous les cas index CMT a retrouvé la mutation germinale de l'exon 11 C634Y à l'état hétérozygote exclusivement avec une fréquence de 8 % ( 25 % à 30% Raue F) et de 18% pour l'étude Algéroise.

46.66% des apparentés des cas index ayant présenté la mutation ont présenté la C634Y.

85.71% des apparentés mutés ont été thyroïdectomisés et 42% ont subi l'ablation du phéochromocytome. Aucun des apparentés n'a présenté de métastases locorégionales ou à distance.

## Conclusion

Nos résultats concordent avec certaines données de la littérature.

## Références

- Feingold J: la génétique prédictive en médecine. Gynecol obstet Fertil 28: 391-5, 2000.
- Scheuba C, Kaserer K, Moritz A et al: Sporadic hypercalcitoninemia: Clinical and therapeutic consequences. Endocr Relat Cancer 16: 243-253, 2009
- Kommino P:RET proto-oncogene and thyroid cancer. endocr Pathol 8 (3):235-239 Autumn 1997
- Jean-Louis PEIX , Jean Christophe LIFANTE, Françoise BORSON CHAZOT, Sophie GIRAUD. La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde. Bull. Acad. Natle Méd., 196, no 7, 1247-1260, séance du 2 octobre 2012.