

CALCITONINE

DEFINITION

La calcitonine est un peptide de 32 acides aminés principalement sécrété par les cellules C (cellules à calcitonine ou cellules parafolliculaires) de la thyroïde et accessoirement par les cellules du système neuroendocrinien diffus (système APUD). Elle est produite sous forme de pré-procalcitonine transformée après clivages successifs, en calcitonine. Sa sécrétion est stimulée par la gastrine, l'hypercalcémie et le glucagon.

Dans le sérum, elle existe sous différentes formes (précurseurs, formes polymérisées ou dégradées) engendrant des différences d'immunoréactivité selon les pathologies et les sujets.

Synonymes : thyrocalcitonine, CT.

PHYSIOPATHOLOGIE

Au plan physiologique, elle participe à la régulation du métabolisme phosphocalcique en exerçant une action hypophosphorémiante et hypocalcémiant par diminution de la résorption osseuse du calcium et augmentation de sa clairance rénale. Ses effets sont antagonistes de ceux de la parathormone dont elle est un inhibiteur physiologique.

En pathologie, la calcitonine est sécrétée en grande quantité dans le sérum au cours des cancers médullaires (des cellules C) de la thyroïde (CMT). La sensibilité et la spécificité de ce marqueur autorisent un dépistage du CMT et son suivi post-opératoire (appréciation du tissu tumoral résiduel).

Le CMT représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde et existe sous deux formes : sporadique et familiale. La forme sporadique (environ 75 % des cas) a un pic d'incidence entre 40 et 60 ans ; la forme familiale (25 % des cas) s'intègre dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2), liée à des mutations constitutionnelles du proto-oncogène RET et dont il existe trois formes cliniques. La NEM2A (60 % des cas) associe CMT, phéochromocytome et hyperparathyroïdie ; la NEM2B (5 %), CMT, phéochromocytome, ganglioneuromatose et dysmorphie de Marfan ; enfin, le CMT familial isolé (35 % des NEM2) ne comporte pas d'autre manifestation que le CMT. Dans les cas familiaux, un dépistage génétique est possible, permettant un traitement avant le stade de cancer.

Le CMT est généralement découvert devant un nodule, une adénopathie thyroïdienne, des diarrhées ou des flushs. Son diagnostic biologique repose sur le dosage de la calcitonine, éventuellement associé à celui de l'ACE et à un test à la pentagastrine.

INDICATIONS DU DOSAGE

Dépistage des cancers médullaires de la thyroïde (CMT) devant des signes cliniques évocateurs (nodule thyroïdien, flush, diarrhées) ou dans un contexte familial de NEM2.

Suivi des CMT opérés non guéris.

Diagnostic de tumeur neuro-endocrine autre.

Dépistage du CMT en cas de maladie thyroïdienne nodulaire : si suspicion de malignité (clinique, échographique, cytologique) et, de principe, avant toute chirurgie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

Méthode recommandée : méthode immunométrique à anticorps monoclonaux ne reconnaissant que la molécule de CT mature (32 aa), sans interférence avec les autres formes de CT (notamment la procalcitonine).

VALEURS DE REFERENCE

Elles ont été établies par le GTE (Groupe des tumeurs endocrines ; <http://www.sf-endocrino.net>), à partir d'un fichier répertoriant tous les patients ayant un CMT.

– Valeurs basales < 10 pg/ml.

– Réponse normale au test de stimulation par la pentagastrine < 30 pg/ml.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les concentrations sériques de calcitonine sont plus élevées chez le nourrisson et au cours de la grossesse et de l'allaitement.

– Chez les enfants de moins de 6 mois : < 40 pg/ml ;

– Chez les enfants de 6 mois à moins de 3 ans : < 15 pg/ml.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Augmentation des concentrations sériques de calcitonine au cours du CMT

La calcitonine est un marqueur sensible et spécifique du CMT : une augmentation de sa concentration sérique (> 10 pg/ml) évoque une pathologie des cellules C (mais peut être observée dans d'autres circonstances, cf. ci-dessous), la valeur basale étant d'autant plus élevée que

la masse tumorale est importante (elle peut être faiblement augmentée voire normale en cas de microCMT).

Au cours de l'exploration d'un nodule thyroïdien

Cette indication du dosage de la CT reste discutée car, dans au moins 95 % des cas, la valeur de CT reste dans les limites de la normale. Toutefois,

- une valeur de CT ≥ 100 pg/ml a une valeur prédictive de CMT de 100 % ;
- chez les patients ayant un microCMT (taille < 1 cm), la concentration sérique de CT est généralement comprise entre 5 et 100 pg/ml.

Lorsque la CT est modérément augmentée (> 15 pg/ml chez les femmes et > 30 pg/ml chez les hommes), conformément aux recommandations françaises de prise en charge des nodules thyroïdiens (2011), il est préconisé de contrôler son dosage 3 à 12 mois plus tard. Une chirurgie sera envisagée si la CT a augmenté et/ou si sa concentration sérique est > 50 pg/ml. Un 3^e dosage sera effectué, à distance, si la valeur est restée stable. Si la concentration a diminué, les investigations sont arrêtées.

Un test à la pentagastrine sensibilise le dépistage de CMT. Mais il est actuellement admis que l'intérêt du test est limité car il ne permet pas de distinguer un microCMT d'une hyperplasie des cellules C (chevauchement des valeurs). Ci-dessous, le protocole et son interprétation :

Test à la pentagastrine

Son objectif est d'améliorer l'efficacité de la détection du CMT en stimulant la sécrétion de calcitonine par injection IV de pentagastrine, analogue de synthèse de la gastrine.

Il consiste à injecter en 3 minutes, 0,5 $\mu\text{g/kg}$ de Peptavlon® chez un sujet à jeun allongé, sous surveillance médicale rigoureuse (risque important d'effets secondaires de type crampes, nausées, vomissements, chute de la pression artérielle, tachy-bradycardie). Des prélèvements sanguins sont réalisés à T-5min, T0, T3 (pic de calcitonine), T5 et T10 minutes.

Interprétation du test à la pentagastrine :

- Pic de CT (T 3min après injection de pentagastrine) < 10 pg/ml : sujet normal (pas de stimulation).
- Pic de CT < 30 pg/ml : 96 % des adultes sains.
- $30 < \text{pic de CT} < 50$ pg/ml : suspicion de CMT (ces valeurs ne sont observées que chez 4 % des adultes sains).
- Pic de CT > 100 pg/ml avec calcitonine sérique basale modérément élevée (< 35 pg/ml) : pathologie des cellules C : hyperplasie précancéreuse ou micro-CMT.

Dans le contexte d'un dépistage familial : l'examen-clé pour dépister les formes infra-cliniques chez les sujets apparentés est le test à la pentagastrine.

En l'absence de mutation familiale reconnue ou d'analyse de liaison informative (situation rare) : une calcitonine sérique < 30 pg/ml après stimulation à la pentagastrine est considérée comme normale ; une valeur > 100 pg/ml signe en général un CMT ou une hyperplasie précancéreuse des cellules C.

En présence d'une mutation familiale connue ou en cas d'analyse de liaison informative, une calcitoninémie basale ou stimulée après pentagastrine > 10 pg/ml signe une pathologie des cellules C. Une valeur < 10 pg/ml après test à la pentagastrine n'exclut pas un tel diagnostic mais l'atteinte est dans ce cas limitée.

Suivi thérapeutique des CMT

Après exérèse chirurgicale, la calcitonine sérique s'abaisse rapidement et devient indétectable en quelques heures si l'exérèse a été complète. Les valeurs basales et après stimulation par la pentagastrine doivent rester basses : une réascension peut précéder de plusieurs mois ou année une récurrence du cancer.

Pour les patients opérés non guéris, le temps de doublement de la CT post-opératoire est corrélé à la progression de la « Response Evaluation in Solid Tumors » (RECIST) et à la survie. Le dosage de CT dans ce contexte est couplé à celui de l'ACE. La CT est bien un marqueur diagnostique et pronostique.

■ **Augmentation des concentrations sériques de calcitonine en dehors du CMT**

Au cours de situations pathologiques bénignes (valeurs généralement < 40 pg/ml) :

- insuffisance rénale chronique,
- hypergastrinémie secondaire à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, à une gastrite fundique atrophique ou à un gastrinome,
- hyperthyroïdie, thyroïdite,
- pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A.

En cas d'hyperplasie des cellules C réactionnelle au tabac, à une maladie thyroïdienne auto-immune ou à un cancer thyroïdien différencié, de souche vésiculaire.

En cas de tumeurs endocrines extra-thyroïdiennes : tumeur pulmonaire à petites cellules et tumeur carcinoïde bronchique et digestive, phéochromocytome, insulinome, somatostatine... (valeurs basales parfois élevées, mais peu ou pas augmentées après stimulation par la pentagastrine),

Interférences de dosage :

- présence d'Ac hétérophiles
- sepsis (élévation importante de procalcitonine).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Izembart M., *Les marqueurs*. In : Bounaud M.P., Duron F., Ingrand J., Izembart M., Piketty M.L., Talbot J.N., L'exploration de la thyroïde, Bioforma Ed, Paris 1999 :103-104.

- Izembart M., *Thyrocalcitonine*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.
 - Charrié A., Bertholon-Grégoire M., *Thyroïde et cancer thyroïdien*, Atelier lors des XVIIIe journées nationales de Biologie, Lyon, juin 2003.
 - *Cancer médullaire de la thyroïde et Néoplasies Endocrininiennes Multiples de type 2 (NEM2)*, livret de recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Conseil scientifique du GTE, document coordonné par le Dr Patricia Niccoli-Sire, Ed Janvier 2006.
 - D'Herbomez Michèle. *Dosages de la calcitonine: indications et interprétation*. Presse Med 2011 ;40 :1141-1146.
-