

Néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Auteurs : P. Niccoli-Sire*, B. Conte-Devolx

Service d'endocrinologie, Diabète, maladies métaboliques, CHU de La Timone, faculté de médecine de Marseille, université de la Méditerranée, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 254, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

*Correspondance : patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson

Date de création : October 2007

Résumé

Épidémiologie

Clinique

Physiopathologie

Génétique des NEM2

Diagnostic des NEM2

Prise en charge des NEM2

Modalités de surveillance des NEM2

Pronostic des NEM2

Références

Résumé

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection multiglandulaire héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/5000. Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) : la NEM2A associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas ; la NEM2B associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse ; le CMT isolé familial (FMTC) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes. La NEM2 est une affection héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète liée à des mutations germinales du gène RET. Les différentes atteintes ont en commun l'histoire naturelle de la tumorigenèse du fait de leur origine embryologique commune (crête neurale), le stade d'hyperplasie précédant l'apparition de l'adénome et/ou du cancer. Le diagnostic de NEM2 est posé cliniquement le plus souvent devant un CMT, plus rarement devant un phéochromocytome ou une hyperparathyroïdie. L'analyse moléculaire du gène RET permettra alors de confirmer le diagnostic en identifiant la mutation germinale du gène. Le traitement est chirurgical : thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire pour le CMT, surrénalectomie uni- ou bilatérale pour le(s) phéochromocytome(s), résection sélective des parathyroïdes pathologiques pour l'HPT. Le dépistage familial permettra ensuite l'identification des sujets génétiquement à risque chez lesquels une thyroïdectomie précoce voire prophylactique doit être proposée, à un âge préconisé en fonction du génotype. Le pronostic étant essentiellement lié à celui du CMT, et en particulier à son stade anatomoclinique au moment du diagnostic, il justifie une chirurgie complète chez le cas index et une intervention à un âge précoce chez les sujets à risque afin de réaliser une thyroïdectomie prophylactique. © 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Cancer médullaire de la thyroïde ; Phéochromocytome ; Hyperparathyroïdie ; Mutations gène RET

Épidémiologie

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection multiglandulaire héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/5000. Elle est de transmission autosomique dominante à pénétrance complète.

Clinique

Phénotypes de la NEM2

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 (*Tableau 1*) qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) [11,18,51] :

- la NEM2A (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas. Des affections cutanées (notalgia ou lichen amyloïde : zone hyperpigmentée et prurigineuse) peuvent être observées au niveau de la partie haute du dos de façon précoce [55] ;
- la NEM2B (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), l'HPT est ici absente ;
- le CMT isolé familial (FMTC : syndrome de Farndon : 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Manifestations cliniques

Cancer médullaire

Les circonstances de diagnostic sont identiques à celles d'un CMT sporadique notamment chez le cas index : nodule thyroïdien euthyroïdien, goitre multinodulaire associé le plus souvent à des adénopathies satellites (une calcitonine [CT] élevée en règle supérieure ou égale à 100 pg/ml en préopératoire permettant de confirmer le diagnostic), hypercalcitoninémie associée à une pathologie uni- ou multinodulaire thyroïdienne.

Tableau 1
Phénotypes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2)

Phénotype (%)	Manifestations cliniques	Pourcentage
NEM2A (60)	Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) Phéochromocytome Hyperparathyroïdie Notalgia	100 8-60 5-20 20
NEM2B (5)	CMT Phéochromocytome Morphotype marfanoïde Ganglioneuromatose cutanée, sous-muqueuse et digestive	100 50
FCMT (35)	CMT	100

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

Phéochromocytome

Le phéochromocytome est classiquement responsable d'hypertension paroxystique avec tachycardie, céphalées, sueurs, hypotension orthostatique mais le phéochromocytome des NEM2 est totalement asymptomatique dans environ deux tiers des cas [27,34,37]. Il peut être responsable d'une mort par méconnaissance de l'atteinte médullosurrénalienne dans 10 % des cas (mort subite, au cours d'anesthésie ou d'accouchement...).

Les phéochromocytomes sont synchrones ou métachrones au CMT, apparaissent rarement avant l'âge de 20 ans (plus jeune âge rapporté : 12 ans) [13,34,37]. Ils sont bilatéraux dans deux tiers des cas d'emblée ou au décours de l'évolution.

Hyperparathyroïdie

Elle n'est pas différente des HPT primitives par adénome parathyroïdien sporadique : lithiase rénale à répétition, symptomatologie liée à l'hypercalcémie. Elle est asymptomatique dans 70-84 % des cas.

L'HPT se révèle après le CMT à un âge moyen de 32 ans sur les études rétrospectives.

Signes associés

La ganglioneuromatose labiale, linguale et palpébrale, d'aspect marfanoïde est spécifique des NEM2B.

Physiopathologie

Dans la NEM2, les différentes atteintes ont en commun l'histoire naturelle de la tumorigenèse du fait de leur origine embryologique commune (crête neurale). Ainsi, le stade d'hyperplasie précède l'apparition de l'adénome et/ou du cancer.

Cancer médullaire

Le CMT se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde responsables de la sécrétion de calcitonine (CT), marqueur tumoral du CMT. Elles sont essentiellement, mais non exclusivement, situées à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens, au contact des vestiges du corps ultimobranchial. L'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC) est la première anomalie histologique constatée traduisant leur atteinte pathologique : classiquement diffuse, multifocale et bilatérale ; elle n'est toutefois pas spécifique de la NEM2 puisqu'on peut la retrouver dans des pathologies thyroïdiennes autres que le CMT [38]. L'HCC évolue ensuite vers le microcarcinome, le plus souvent multifocal qui peut apparaître en néonatal pour les NEM2B, dès l'âge de deux ans pour les NEM2A (quasi constante avant l'âge de dix ans) [52], de façon variable pour les FCMT, le CMT pouvant n'apparaître qu'après l'âge de 30 voire 50 ans en fonction de la mutation de *RET*. L'évolution se fait ensuite vers le CMT macroscopique. La diffusion métastatique se fait d'abord aux chaînes ganglionnaires récurrentielles (50–80 %), puis jugulocarotidiennes homolatérales au CMT (50–75 %) parfois dès le stade de microcarcinome. Pour un CMT supracentrimétrique, l'envahissement ganglionnaire jugulocarotidien controlatéral est retrouvé dans 19–47 % des cas, suivi de l'atteinte ganglionnaire médiastinale dans 17 % des cas [30,42,47,49].

Phéochromocytome

Les phéochromocytomes se développent aux dépens du tissu médullosurrénalien, le stade d'hyperplasie précédant l'adénome.

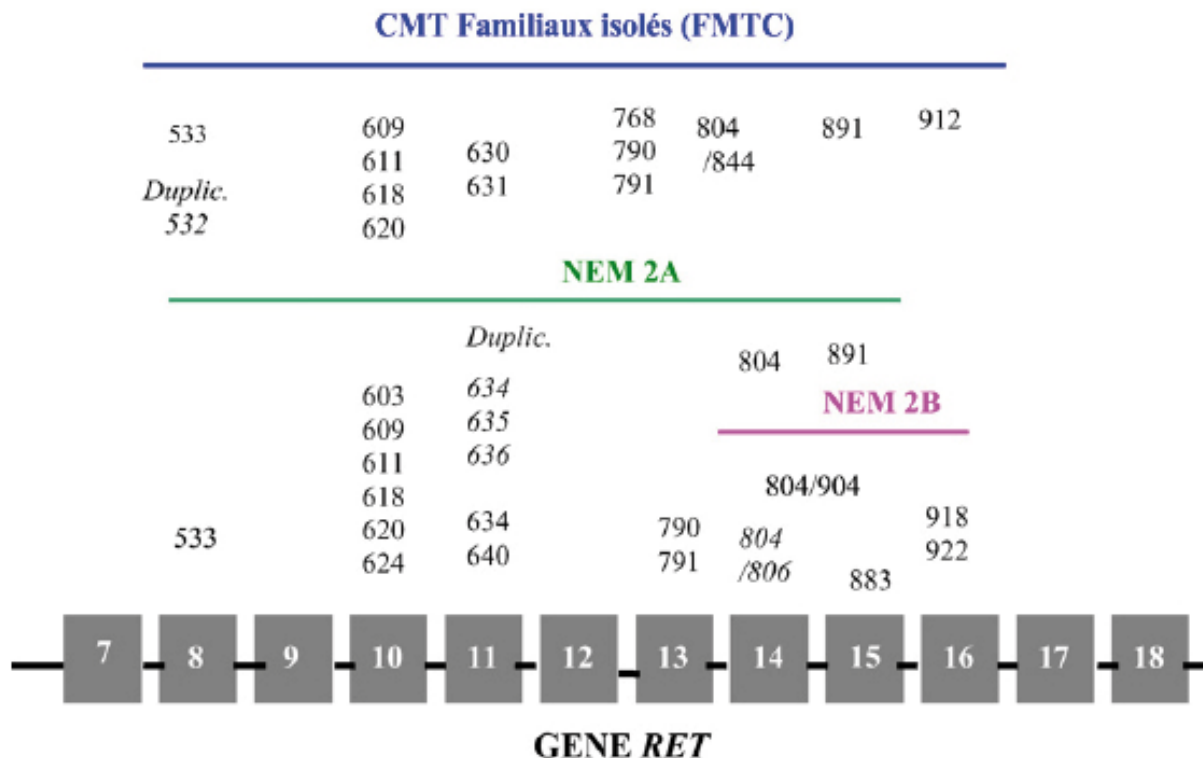


Figure 1
Mutations (non exhaustives) du proto-oncogène *RET* décrites dans les néoplasies endocriniennes multiples : NEM2A, NEM2B et FMTC.

Hyperparathyroïdie

L'HPT des NEM2A est liée à l'hyperplasie du tissu parathyroïdien : hyperplasie multiglandulaire parfois associée à un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens [24].

Génétique des NEM2

La NEM2 est en soi un modèle de tumorigenèse puisque c'est le seul cancer héréditaire connu lié à la mutation germinale dominante d'un proto-oncogène : le gène *RET*.

L'oncogène *RET*

Le gène *RET*, (60 kilobases, 21 exons), situé sur la région péri-centromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Les mutations de *RET* associées aux NEM2 entraînent une autoactivation constitutive du domaine tyrosine kinase et une activité transformante oncogénique, démontrée *in vitro* sur des lignées cellulaires et *in vivo* dans des modèles de souris transgéniques [21,48].

NEM2 et mutations de *RET* : corrélations phénotype-génotype

Une mutation germinale de *RET* est retrouvée dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A, et dans 95 % des FMTC.

Le phénotype NEM2B est associé dans environ 97 % des cas à une mutation de *RET* dans la région du gène codant pour le domaine intracellulaire tyrosine kinase (codon 918, exon 16) et dans moins de 5 % des cas dans l'exon 15 (codon 883) (Fig. 1) [35].

Les mutations associées au phénotype NEM2A siègent majoritairement dans l'exon 11 (codon 634), les mutations dans l'exon 10 (codons 609-611-618-620) étant retrouvées dans 15–20 % des cas.

D'autres types de mutations situées dans les exons 10 et 11 et 13–15 ont été rattachés à la NEM2A dans un nombre de cas restreint (*Fig. 1*) [9,22].

La présence d'un phéochromocytome dans la NEM2A est associée à un génotype particulier : dans un travail rétrospectif sur des sujets génétiquement à risque, 28 % des patients porteurs d'une NEM2B et 21 % porteurs d'une NEM2A avec mutation dans les exons 10 et 11 (codon 634) ont développé un phéochromocytome au cours d'un suivi respectif de 15,8 et 24,7 ans, contre seulement 3 % des patients NEM2A avec mutations dans les exons 13–15 avec un recul de 33,3 ans [34].

L'HPT de la NEM2A est également associée à un génotype particulier : mutation de *RET* dans l'exon 11 au codon 634 [9, 50]. La notalgia peut s'observer dans certaines familles NEM2A, et est associée à un génotype spécifique : incidence de 36 % pour la mutation de *RET* au codon 634 [55].

Le phénotype FMTC est associé dans 40 % des cas à des mutations de *RET* situées dans les exons 10 et dans 60 % des cas dans les exons 14 (codons 804 et 844) puis 13 (codons 768, 790, 791) et 15 (codon 891) [16]. Les FMTC avec mutation dans les exons 13–15 ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques avec une pathologie des cellules C d'apparition en règle plus tardive (30–50 ans) [17,29,40]. Le phénotype FMTC est également associé à des doubles mutations de *RET* (*Fig. 1*) et se caractérise dans ces cas par une agressivité du CMT supérieure à celle rencontrée dans chacune des mutations isolées [1]. Des mutations de *RET* dans l'exon 8 (duplication codon 533) ont été rapportées dans un nombre faible de familles [44].

Diagnostic des NEM2

Chacune des atteintes du syndrome dispose de marqueurs biologiques permettant d'en faire le diagnostic mais aussi d'assurer la surveillance post-thérapeutique.

Diagnostic chez le cas index

La découverte d'un CMT est la circonstance diagnostique la plus fréquente d'un cas index d'une nouvelle famille, mais une NEM2 doit aussi être recherchée devant un phéochromocytome et une HPT atypique (jeune âge, atteinte multiglandulaire).

Diagnostic biologique du CMT

La calcitonine (CT) est reconnue comme marqueur biologique du CMT et son élévation en base et après stimulation par la pentagastrine peut être retrouvée dès le stade d'HCC.

Diagnostic du phéochromocytome

C'est en première intention un diagnostic biologique fait sur l'élévation des méthoxyamines (norméadrénaline et métadrénaline) urinaires ou plasmatiques [43]. Le dosage des méthoxyamines urinaires est réalisé sur le plasma ou les urines de 24 heures, avec une sensibilité de 98–100 % [8,26,56]. La chromogranine A est également un marqueur diagnostique spécifique des tumeurs endocrines, dont la sensibilité pour le phéochromocytome est équivalente à celle des méthoxyamines urinaires (85–100 %) [36].

L'imagerie surrénalienne n'est à réaliser qu'en seconde intention lorsque le diagnostic biologique est établi pour localiser le ou les phéochromocytomes. La sensibilité et la spécificité de ces explorations sont respectivement de 98 et 92 % pour la tomo-densitométrie, de 100 % pour l'IRM, et de 60–90% et 95–100 % pour la scintigraphie à la mono-iodobenzylguanidine (MIBG) [26,27,43].

Diagnostic de l'HPT

Le diagnostic se fait aisément sur l'existence d'une hypercalcémie associée à une augmentation de la parathormone (PTH) 1–84 ou de normocalcémie avec PTH inadaptée. Les techniques d'imagerie complémentaire sont en règle inutiles puisque le diagnostic d'HPT des NEM2A impose l'exploration chirurgicale des quatre parathyroïdes pour la majorité des équipes chirurgicales. Néanmoins, une ima-

gerie préopératoire permet parfois d'identifier une localisation parathyroïdienne médiastinale.

Analyse génétique et enquête familiale

Devant tout CMT, l'enquête familiale doit être la règle : un contexte familial de CMT (et/ou de phéo et/ou d'HPT) rendant le diagnostic de NEM2 fortement probable. Cependant, ni la négativité de l'enquête familiale, ni l'absence d'association lésionnelle ne permettent d'exclure un cas index de NEM2 porteur d'une mutation de novo dont la prévalence est estimée entre 5–16 % [2].

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire du gène *RET* avec la mise en évidence d'une mutation germinale. Cette analyse doit être réalisée à titre systématique et fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT [2,29,39]. L'analyse s'effectue sur une simple prise de sang, après information détaillée préalable du patient et son consentement écrit légalement obligatoire (J.O. du 27 juin 2000, article R 145-15-4) [4].

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

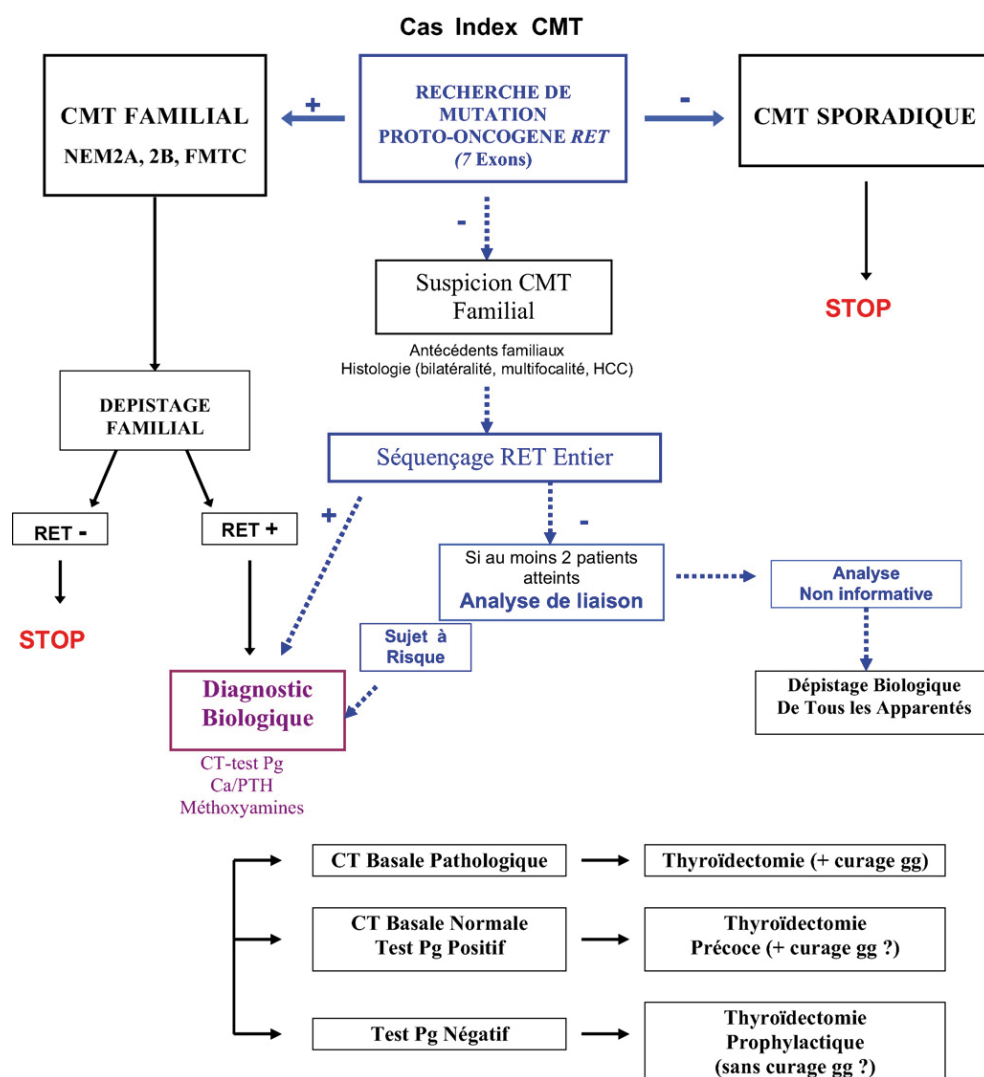


Figure 2
Stratégie de dépistage des formes familiales de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) à partir d'un cas index porteur d'un CMT (recommandation des tumeurs endocrines [GTE])

Dans 95 % des cas, la mise en évidence d'une mutation de *RET*, après confirmation sur un second prélèvement indépendant permet de faire le diagnostic de NEM2. L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 % (Fig. 2) : l'analyse est restreinte au propositus, aucune exploration dans le reste de la famille n'est à prévoir.

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

NEM2 : conduite du dépistage familial

Dès l'identification de la mutation germinale de *RET* chez le cas index, le diagnostic de NEM2 est formel et doit conduire au dépistage génétique familial par la recherche directe de la mutation familiale sur l'ADN génomique des membres de la famille susceptibles d'être atteints après obtention de leur consentement éclairé : fratrie, ascendants et descendants directs, puis sur les branches collatérales de la famille en fonction des résultats positifs obtenus. [4]. Ce dépistage est réalisé en ambulatoire sur une simple prise de sang, après consentement éclairé et selon les dispositions légales (JO du 12 mai 2001, article R 145-15-5) : la recherche de la mutation familiale chez les apparentés asymptomatiques doit être effectuée « par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ».

Compte tenu de l'importance du résultat (positif ou négatif) pour la prise en charge du patient, cette analyse devra être confirmée par un second prélèvement indépendant [4].

De cette double analyse découle l'identification :

- des apparentés indemnes qui seront écartés définitivement de la surveillance ;
- des sujets porteurs de la mutation familiale (Fig. 2), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes :
 - dosage de la CT plasmatique avec test de stimulation par la Pg qui permettra de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C, soit dès le premier test, soit lors de la surveillance ultérieure, et d'apprécier partiellement le stade anatomoclinique qui sera le plus souvent infra-clinique (HCC, microCMT) ;
 - recherche des autres atteintes d'une NEM2 quelle que soit la mutation de *RET*.

Tableau 2

Stratification du risque d'agressivité du cancer médullaire en fonction du codon de *RET* muté dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2)

Phénotype	Codon de <i>RET</i> muté	Stratification du risque
NEM2B	918, 922, 883	Niveau 3, très haut risque
NEM2A, FMTC	611, 618, 620 634	Niveau 2, haut risque
NEM2A, FMTC	609 768, 790, 791 804 891	Niveau 1, faible risque

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

Prise en charge des NEM2

Traitement du CMT chez le cas index

La chirurgie du CMT des NEM2 est identique à celle du CMT sporadique : thyroïdectomie totale et curage central compte tenu de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire [45], le curage latéro-cervical bilatéral ou homolatéral à la tumeur étant en règle réalisé de principe.

Traitement du CMT chez les sujets dépistés génétiquement à risque

L'identification des apparentés à risque porteurs de la mutation de *RET* permet le diagnostic et la prise en charge précoce voire prophylactique du CMT dont le bénéfice n'est plus à démontrer [15,20,23,47]. Compte tenu du risque de morbidité récurrentielle et parathyroïdienne lié à la chirurgie thyroïdienne, la prise en charge de ces sujets asymptomatiques doit être faite par des équipes chirurgicales expérimentées.

L'âge de la thyroïdectomie doit être décidé en fonction du génotype puisqu'il existe une stratification du risque en fonction de la mutation d'après les résultats des études fonctionnelles et du potentiel oncogénique in vitro (*Tableau 2*) ; ainsi, les mutations des codons 918, 922 et 883 sont classées à haut risque, les mutations des codons 634, 611, 618 et 620 à moyen risque, les mutations 609, 768, 790, 791, 804 et 891 considérées comme moins agressives, à faible risque [2].

L'association entre âge et pénétrance du CMT [32,39,53] doit être prise en compte, tout comme l'élévation de la CT basale et/ou la réponse de la CT ; une valeur supérieure à 10 pg/ml après Pg signe la présence de la maladie et justifie la chirurgie [39,40] : thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou, étendu soit systématiquement aux compartiments latéro-cervicaux soit basé sur l'existence d'un envahissement macroscopique gg central ou latéral cervical [2,7,40,41,53].

Une absence de réponse peut permettre de sursoir temporairement à l'intervention ce qui sous-entend que le test soit répété (annuellement ?) jusqu'à sa positivité.

En cas de CT basale indétectable, non stimuable par la Pg, une chirurgie prophylactique (thyroïde histologiquement saine) est possible : le moment de la chirurgie est à déterminer pour être réalisé le plus précocement dans l'histoire naturelle de la maladie, avec la morbidité la plus réduite possible.

Pour les NEM2B, le consensus existe : nécessité de la thyroïdectomie dans la première année de vie, voire avant l'âge de six mois, compte tenu de l'agressivité particulière du CMT : HCC est présente dès la naissance, le CMT dès l'âge de six mois et quasi constant à l'âge de deux ans, des métastases ganglionnaires retrouvées dès l'âge de deux ans et demi [2,25,42]. La thyroïdectomie est à associer à un curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro-cervical bilatéral systématique. L'intérêt de cette prise en charge précoce se traduit par une nette augmentation de la survie chez ces patients par rapport à des séries antérieures [25].

Concernant les NEM2A et les FMTC, un début de consensus existe pour les mutations dans les exons 10 et 11 [2]. La thyroïdectomie est proposée entre l'âge de deux à six ans [54]. Bien que l'âge le plus précoce rapporté pour la présence de métastases ganglionnaires soit de 5 ans 11 mois [13], l'envahissement ganglionnaire est possible dès le stade de CMT microscopique [12]. Or ce stade de CMT microscopique peut être retrouvé dès l'âge de deux ans chez ces enfants, ce qui fait préconiser une thyroïdectomie plus précoce, vers deux à trois ans [40,41,54]. Lorsque cette chirurgie est effectuée par une équipe chirurgicale habituée à ce type d'intervention, la morbidité est très faible. Le curage récurrentiel est en règle réalisé de principe [7,33]. L'âge et le génotype pourraient être des facteurs à prendre en compte : les métastases ganglionnaires sont d'apparition plus tardive dans l'histoire naturelle de la maladie, avec un délai moyen de 6,6 ans après le CMT, et sont exceptionnelles avant l'âge de 10–14 ans pour les NEM2A avec mutations aux codons 630, 634, 618, 620 [31,32,52]. Une chirurgie

précoce pourrait donc se dispenser d'un curage ganglionnaire.

Pour les NEM2A/FMTC avec mutation de *RET* dans les exons 13,14 et 15, il n'existe aucun consensus [2,28,39]. La thyroïdectomie peut être basée soit sur la biologie par la surveillance de la CT sous Pg, difficile à envisager sur une longue période, soit sur la génétique : chirurgie de principe, vers l'âge de cinq, dix ans ou à l'adolescence [40,41]. L'indication et les modalités du curage ganglionnaire restent débattues, l'envahissement ganglionnaire étant rare avant l'âge de 20 ans pour ces génotypes, mais décrit dès dix ans [10,16,32].

Il n'y a pas d'indication à la chirurgie prophylactique du phéochromocytome ou de l'HPT compte tenu de la pénétrance variable de ces atteintes et des modalités de prise en charge accessibles au cours du suivi.

Traitement de l'HPT

Le traitement de choix de l'HPT des NEM2 est la cervicotomie exploratrice avec parathyroïdectomie sélective des glandes adénomateuses ou hyperplasiques [5].

La chirurgie permet d'obtenir des taux de guérison voisinant 80–94 % des cas, au prix parfois d'une hypoparathyroïdie résiduelle ; les récurrences peuvent survenir tardivement dans environ 10 % des cas, justiciables alors d'une exérèse des glandes ou moignons in situ préalablement repérés ou des greffons musculaires [24,46].

Traitement du phéochromocytome

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrénalectomie en sachant que l'atteinte des surrénales est bilatérale (d'emblée ou dans l'évolution) dans 70 % des NEM2A et 79 % des NEM2B. Il y a indication opératoire dès que la preuve de l'existence de phéochromocytomes est apportée par la biologie.

Les conditions actuelles de localisation des phéochromocytomes (tomodensitométrie, IRM, MIBG) sont suffisamment performantes pour que la surrénalectomie par voie coelioscopique soit proposée [3,6,14,19]. La surrénalectomie sera bilatérale d'emblée si l'atteinte est bilatérale et unilatérale en règle en cas de phéochromocytome unilatéral ; le choix entre surrénalectomie unilatérale ou bilatérale d'emblée peut cependant être conditionné par l'analyse du risque individuel : risque d'insuffisance surrénale par non-observance du traitement substitutif par hydrocortisone et difficultés de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome controlatéral.

Modalités de surveillance des NEM2

Lorsque le CMT est guéri (test Pg postopératoire négatif), un contrôle de la CT en base est suffisant. En cas d'hyperCT résiduelle postopératoire, seul le dosage de la CT en base est indiqué, et ce de manière annuelle. Après chirurgie parathyroïdienne ou surrénalienne la surveillance annuelle doit se poursuivre pour dépister les récurrences de l'HPT (rares) et l'apparition possible du phéochromocytome controlatéral.

Pour les sujets génétiquement à risque, quel que soit le génotype, un dépistage biologique annuel du phéochromocytome et de l'HPT doit être instauré chez tous les sujets porteurs de la mutation ou atteints de la maladie. L'âge où doit débiter ce dépistage chez les sujets à risque n'est pas encore consensuel : dès l'âge de 15 ans quel que soit le génotype pour certains [2], dès dix ans pour les NEM2B et les NEM2A avec mutation de *RET* au codon 634 après 20 ans pour les autres génotypes [34].

Pronostic des NEM2

Le pronostic est essentiellement lié à celui du CMT et en particulier à son stade anatomoclinique au moment du diagnostic.

Des comorbidités sont possibles, liées à une hypoparathyroïdie séquellaire postparathyroïdectomie

et à la décompensation d'une insuffisance surrénale secondaire à une surrénalectomie bilatérale en cas de phéochromocytomes bilatéraux, et dont le traitement par hydrocortisone nécessite une stricte observance.

Références

- [1] Bartsh DK, Hasse C, Schug C, *et al.* A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:128–32.
- [2] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71.
- [3] Brunt LM, Lairmore TC, Doherty JM, *et al.* Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic area. *Ann Surg* 2002;235:713–20.
- [4] Conte-Devolx B. La génétique moléculaire au service de l'endocrinologue. Aspects éthiques et réglementaires. *Informations aux mineurs. Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66:289–91.
- [5] Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Int Med* 2005;257:27–37.
- [6] Cheah WK, Clark OH, Horn JK, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg* 2002;26:1048–51.
- [7] Dralle H, Gimm O, Simon D, *et al.* Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 1998;22:744–51.
- [8] Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan W, *et al.* Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872–9.
- [9] Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, *et al.* The relationship between specific RET prot-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575–9.
- [10] Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery* 2000;128:1052–8.
- [11] Fardon JR, Leight GS, Dilley WG. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a new clinical entity. *Br J Surg* 1986;73:278–81.
- [12] Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, *et al.* Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001;55:403–9.
- [13] Gill JR, Reyes-Mugica M, Lyengar S, Kidd KK, Touloukian RJ, Smith C, *et al.* Early presentation of metastatic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia, type IIA: implications for therapy. *J Pediatr* 1996; 129:459–63.
- [14] Frank-Raue K, Kratt T, Hoppner W, *et al.* Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with MEN2, relevance of specific mutations in the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 1996;135:222–5.
- [15] Gilchrist D, Morrish D, Bridge P, Brown J. Cost analysis of DNA based testing in large Canadian families with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Genet* 2004;66:349–52.
- [16] Gimm O, Niederle BE, Weber T, *et al.* RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: a mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? *Surgery* 2002;132:952–9.
- [17] Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, *et al.* Timing and extend of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations non affecting codon 634. *World J Surg* 2004;28:1312–6.
- [18] Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenja J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid: a syndrom. *Cancer* 1968;22:293–6.
- [19] Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, *et al.* Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutives procedures. *World J Surg* 2000;24:1342–6.
- [20] Hyer SL, Newbold K, Harmer C. Familial thyroid cancer: clinical aspects and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:415–9.
- [21] Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Lett* 2004:197–211.

- [22] Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, *et al.* Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation in the RET proto-oncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4112–45.
- [23] Jonston LB, Chew SL, Trainer PJ, *et al.* Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:127–36.
- [24] Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, *et al.* Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: a retrospective french multicentric study. *World J Surg* 1996;20:808–13.
- [25] Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, *et al.* Medullary thyroid carcinoma as a part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome. Influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002;94:44–50.
- [26] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–34.
- [27] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
- [28] Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1674–80.
- [29] Machens A, Gimm O, Hinze R, *et al.* Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and bio-chemicals properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1104–9.
- [30] Machens A, Hinze R, Thomusch O, *et al.* Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22–8.
- [31] Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, *et al.* Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003;134:425–31.
- [32] Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, *et al.*, EUROMEN Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1517–25.
- [33] Machens A, Ukkat J, Brauckhoff O, *et al.* Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Int Med* 2005;257:50–9.
- [34] Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, *et al.* Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3999–4003.
- [35] Menko FH, Luijt RB, de Valk IA, *et al.* Atypical NEM2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:393–7.
- [36] Nehar D, Lombard-Bohast C, Olivieri S, *et al.* Interest of chromogranin A for diagnosis and follow up of endocrine tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:644–52.
- [37] N'Guyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, *et al.* Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001;144:37–44.
- [38] Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, *et al.* Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:15–21.
- [39] Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, *et al.* Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 1999;141:468–74.
- [40] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746–53.
- [41] Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, *et al.* When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 2003;134:1029–37.
- [42] O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, *et al.* Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116:1017–23.
- [43] Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Int Med* 2005;257:60–8.
- [44] Pigny P, Bauters C, Wemeau JL, *et al.* A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;4:1700–4.
- [45] Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122–9.

- [46] Raue F, Kraimps JL, Dralle H, *et al.* Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Int Med* 1995;238:369–73.
- [47] Sanso GE, Domene IM, Garcia R, *et al.* Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002;94:323–30.
- [48] Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, *et al.* RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5448–51.
- [49] Scollo C, Baudin E, Travagli JP, *et al.* Rationale for central and bilateral lymph node resection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–5.
- [50] Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, *et al.* Risk and penetrance of primary-hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:487–91.
- [51] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid. *Am J Med* 1961;31:163–6.
- [52] Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, *et al.* Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105–13.
- [53] Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111: 132–9.
- [54] Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, *et al.* Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex ret germline carriers. *World J Surg* 2001;25:713–7.
- [55] Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, *et al.* Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:156–61.
- [56] Weise M, Merke DP, Pacak K, *et al.* Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1955–60.

Annales d'Endocrinologie 2007 , 68 : 317-324