

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

# Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER MÉDULLAIRE FAMILIAL

NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2

COLLECTION

Recommandations & référentiels

INDICATIONS ET ALTERNATIVES

TECHNIQUES CHIRURGICALES

RETENTISSEMENT POUR LES  
PATIENTS

DESTINÉ A L'USAGE  
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

## Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

# TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
MÉTHODE .....	5
POINTS-CLÉS.....	6
INTRODUCTION .....	7
GÉNÉTIQUE DES NEM2 .....	8
RECOMMANDATIONS.....	8
ARGUMENTAIRE.....	9
1. Les mutations associées au phénotype NEM2A.....	9
2. Les mutations associées au phénotype NEM2B.....	10
3. Les mutations associées au phénotype FMTC .....	10
4. Analyses génétiques et enquête familiale.....	11
5. Conclusions.....	12
TRAITEMENT DU CMT CHEZ LE CAS INDEX.....	13
RECOMMANDATIONS.....	13
ARGUMENTAIRE.....	14
1. Données de la littérature.....	14
2. Conclusions.....	15
TRAITEMENT DU CMT CHEZ LES SUJETS IDENTIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE.....	16
RECOMMANDATIONS.....	16
ARGUMENTAIRE.....	18
1. NEM2B .....	19
2. NEM2A/FMTC .....	19
3. Conclusions.....	22
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	23
ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL.....	28
ANNEXE 2. MUTATIONS DE L'ONCOGÈNE RET .....	30
ANNEXE 3. STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE.....	31
ANNEXE 3. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008. ....	32

## AVANT-PROPOS

L'identification de gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Vingt-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la Santé en 2004<sup>1</sup>.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux - familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

---

<sup>1</sup> F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.  
S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

## MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé<sup>2</sup>. Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

---

<sup>2</sup> Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

# POINTS-CLÉS

## Analyse génétique et enquête familiale

1. Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle. L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique.
2. Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).

## Traitement du CMT chez le cas index

3. Une thyroïdectomie totale et un curage central doivent être réalisés (accord professionnel). Le curage latérocervical bilatéral ou homolatéral à la tumeur est recommandé.

## Traitement du CMT chez les sujets identifiés génétiquement à risque

4. Compte tenu de la spécificité de prise en charge et de la rareté de la pathologie, la prise en charge de ces patients doit être encadrée par un centre expert, de manière pluridisciplinaire tant sur le plan diagnostique et thérapeutique des différentes affections s'intégrant dans le syndrome, que pour la conduite du dépistage familial, l'identification et la prise en charge des sujets à risque. La chirurgie doit être réalisée par des équipes expérimentées (chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres) ayant la pratique de la chirurgie thyroïdienne carcinologique et doit être réalisée avec un environnement pédiatrique pour les enfants de moins de 15 ans.
5. Pour les phénotypes NEM2B, il est recommandé de réaliser une thyroïdectomie dans la première année de vie (voire avant l'âge de 6 mois) associée à un curage ganglionnaire central récurrentiel et latérocervical bilatéral systématique (accord professionnel).
6. Pour les phénotypes NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 10 et 11, une thyroïdectomie totale doit être réalisée entre l'âge de 2 à 5 ans et plutôt vers 2-3 ans (accord professionnel). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, il dépend de l'âge, du génotype et de la valeur de la calcitonine.
7. Pour les phénotypes NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 13,14, 15, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle. Il est recommandé d'évaluer les enfants sur le plan biologique vers l'âge de 5-6 ans en réalisant un dosage de la CT en base avec un test à la pentagastrine (accord professionnel), qui va guider le moment et l'étendue du geste chirurgical.
8. Après la chirurgie, une surveillance biologique annuelle est indiquée pour ces patients (CT basale, THS, méthoxiamines, calcémie, parathormone).

## INTRODUCTION

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

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 (cf. tableau 1) qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 100 % des cas :

- la **NEM2A** (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome dans 20 à 50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5 à 20 % des cas ;
- 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), sans hyperparathyroïdie primaire ;
- le **CMT isolé familial** (FMTC : syndrome de Farndon ; 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

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

Le cancer médullaire 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 évolue ensuite vers le microcarcinome, le plus souvent multifocal qui peut apparaître en néonatal pour les NEM2B, dès l'âge de 2 ans pour les NEM2A (quasi-constant avant l'âge de 10 ans), de façon variable pour les FCMT, le CMT pouvant n'apparaître qu'après l'âge de 30 ans, voire 50 ans, en fonction de la mutation du gène RET.

L'évolution se fait ensuite vers le CMT macroscopique. La diffusion métastatique se fait d'abord aux chaînes ganglionnaires récurrentielles (50-80 %), puis jugulo-carotidiennes homolatérales au CMT (50-75 %) parfois dès le stade de microcarcinome.

**TABEAU 1** : Phénotypes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2)

PHENOTYPE	MANIFESTATIONS CLINIQUES	
NEM2A (60 %)	Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) Pheochromocytome Hyperparathyroïdie Notalgia	100 % 8-60 % 5-20 % 20 %
NEM2B (5 %)	CMT Pheochromocytome Morphotype Marfanoïde Ganglioneuromatose cutanée, sous-muqueuse et digestive	100 % 50 %
FCMT (35 %)	CMT	100 %

## GÉNÉTIQUE DES NEM2

# RECOMMANDATIONS

Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle. L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique :

- en l'absence de mutation, aucune exploration dans le reste de la famille n'est à prévoir.
- dans le cas de la mise en évidence d'une mutation, une seconde analyse doit être réalisée sur un prélèvement indépendant pour confirmer le résultat et le dépistage des apparentés (accord professionnel).

En présence d'une famille de CMT, ou d'un CMT multifocal, bilatéral, associé à une HCC bilatérale (caractéristiques histologiques suspectes de forme familiale), il est indiqué de procéder au séquençage du gène RET entier (accord professionnel).

Lorsque le séquençage du gène RET entier reste négatif face à un contexte familial indiscutable, il faudra envisager une étude du polymorphisme génétique par analyse de liaison chez le cas index et les apparentés (accord professionnel).

L'étude du polymorphisme génétique doit être entreprise sur au moins 2 sujets atteints et 2 sujets indemnes pour qu'une probabilité (fiabilité supérieure à 99 %) puisse être faite chez le membre testé de la famille. Dans les familles où aucune mutation du gène RET n'est identifiée sur la séquence entière du gène, la discrimination entre sujets sains et atteints nécessite une analyse de liaison. En cas d'échec, il faudra réaliser le test à la pentagastrine chez tous les apparentés.

Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).



# ARGUMENTAIRE

## GENETIQUE DES NEM2

La NEM2 est en soi un modèle de tumorigénèse puisque c'est le seul cancer héréditaire connu lié à la mutation germinale dominante d'un proto-oncogène : le gène *RET*. Ce gène de prédisposition (60 Kilobases, 21 exons), situé sur la région péri-centromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase [1].

Des mutations germinales de ce gène sont retrouvées dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A, et dans 95 % des formes familiales de CMT isolé sans autres tumeurs endocrines associées (FCMT).

La très bonne corrélation phénotype-génotype dans les NEM2 [2] en fait un modèle unique en oncogénétique, avec de réelles implications pratiques, en termes de prise en charge et de traitement. La liste des mutations de l'oncogène *RET* rapportées à ce jour est mentionnée dans la figure 1 de l'annexe 3, en rapport avec le phénotype de la maladie.

## 1. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE NEM2A

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 à 20 % des cas.

D'autres types de mutations situées dans les exons 10 et 11 ont été rattachées à la NEM2A dans un nombre restreint de cas : respectivement codons 624 et 630, 631, 640, 649, duplications de 9 et 12 paires de bases (codons 634-636) duplication des codons 634/640 sur le même allèle [3-8] (niveau de preuve 4). À noter la mutation du gène *RET* dans le codon 609 dont le phénotype apparaît singulier puisque c'est le phéochromocytome qui révèle la maladie et s'associe à une pathologie des cellules C de stade anatomoclinique précoce (HCC et microCMT) [9].

Les mutations du gène *RET* identifiées dans la portion du gène codant pour le domaine tyrosine kinase sur les codons 768, 790, 791 (exon 13), 804 (exon 14), 891 (exon 15) ont été longtemps associées à un phénotype FMTC. La découverte de phéochromocytome et/ou d'hyperparathyroïdie primaire dans plusieurs séries de cas ont permis de rattacher également ces mutations à un phénotype NEM2A (figure 1, annexe 2) [4,10-15].

De même, la mutation du gène *RET* au codon 533 de l'exon 8 a été rapportée dans trois familles de NEM2A associant CMT et phéochromocytome [16,17].

## 2. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE NEM2B

Une altération du codon 918 (exon 16) est associée de manière quasi spécifique à la NEM2B : près de 98 % des patients atteints de ce syndrome en sont porteurs.

Quelques rares familles de NEM2B ont une mutation du codon 883 (exon 15) [18,19].

De rares cas de NEM2B ont été rattachés à des mutations du gène RET dans les codons 912 et 922 de l'exon 16, ou à de doubles mutations situées sur le même allèle : respectivement aux codons 804/806 (exon 14) [20] et 804/904 (exons 14 et 15). Dans ce dernier cas, il se caractérise par l'absence de morphotype Marfanoïde [21].

## 3. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE FMTC

Le phénotype FMTC est associé dans 40 % des cas à des mutations du gène RET situées dans l'exon 10 (codons 609-611-618-620), les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38 % des cas) [2]. Des mutations dans les exon 10 aux codons 603 et 606 [22,23] et dans l'exon 11, sur les codons 630, 631,634 et 666 sont également décrites dans un nombre restreint de cas [2,7,24].

Dans 60 % des cas, le phénotype FMTC est rattaché à des mutations localisées dans le domaine intracellulaire de RET : majoritairement dans les exons 14 (codons 804 et 844) puis 13 (codons 768, 777, 790, 791) et 15 (codon 886 et 891) [4,7,25-28]. Ces FMTC ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques : âge plus tardif (48,6 ans en moyenne), avec pour 43 % d'entre-eux un diagnostic fait devant un goitre multinodulaire associé à une élévation de la calcitonine en base [29-31]. La pathologie des cellules C est d'apparition en général plus tardive (30-50 ans). Cependant, des cas de CMT apparus dans l'enfance sont décrits au sein des familles, et le caractère invasif et métastatique de ces CMT existe, notamment chez les cas index [31,32]. Ces génotypes se caractérisent aussi par une expressivité variable de la maladie et une hétérogénéité clinique au sein d'une même famille avec un phénomène d'anticipation possible (maladie plus évoluée au fil des générations) [13,33,34].

Le phénotype FMTC est exceptionnellement rattaché à une mutation ponctuelle dans le codon 912 de l'exon 16 (malgré sa localisation dans le domaine tyrosine kinase proche du locus NEM2B) [35], ou à des double mutations du gène RET : exon 14 (804/844, 804/778), exon 13 (790/804) [36]. Dans ce cas, le CMT se caractérise par une particulière agressivité, supérieure notamment au phénotype clinique rencontré pour chacune des mutations isolées [37].

Un phénotype FMTC a également été rapporté pour deux mutations (A883T et V804M) uniquement lorsque celles-ci sont retrouvées sous la forme homozygote [13,38].

Une duplication au codon 532 et une mutation ponctuelle au codon 533 dans l'exon 8 sont également associées à un phénotype FMTC [39,40].

Les données obtenues par l'expression des mutations du gène RET et les études fonctionnelles *in vitro* ont permis de stratifier les mutations en fonction de leur potentiel oncogénique et de leur agressivité [41]. On distingue ainsi :

- les mutations des codons 918, 922 et 883 classées à haut risque ;
- les mutations des codons 634, 611, 618 et 620 classées à moyen risque ;
- les mutations 609, 768, 790, 791, 804 et 891 considérées comme moins agressives et classées à faible risque.

## 4. ANALYSES GÉNÉTIQUES ET ENQUÊTE FAMILIALE

Un contexte familial de CMT (et/ou de phéochromocytome et/ou hyperparathyroïdie primaire) rend 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 et 16 %.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire du gène *RET* avec la mise en évidence d'une mutation germinale. Cette analyse réalisée à titre systématique fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT y compris ceux de présentation apparemment sporadique [31,41-43].

Le principe de la réalisation de cette analyse moléculaire à titre systématique devant un CMT repose sur la possibilité ainsi faite de faire un diagnostic d'une forme familiale de CMT. Un travail portant sur 807 cas de CMT apparemment sporadiques rapportés sur une période de 13 ans, retrouve ainsi une fréquence de 7,3 % de formes familiales dépistées par l'analyse du gène *RET* systématique [29] (niveau de preuve 3).

Dans d'autres séries, lorsque l'analyse du gène *RET* est réalisée systématiquement devant un CMT, la prévalence des formes familiales est comprise entre 7 et 16 % [31,44-46] (niveau de preuve 4).

Les formes familiales de CMT diagnostiquées au sein des CMT apparemment sporadiques sont associées à une fréquence plus élevée de mutations du gène *RET* dans les exons 13-15 (30 à 66 % des cas), la mutation au codon 804 étant la plus représentée [31,38]. Par ailleurs, 43,4 % des patients porteurs de CMT avec mutations du gène *RET* non-cysteine se présentaient comme des goitres multinodulaires avec élévation concomitante de la calcitonine [31].

Le consensus international de 2001 sur les néoplasies endocriniennes multiples recommande ainsi la recherche systématique de mutation du gène *RET* devant tout CMT y compris les formes de présentation apparemment sporadique [41], ce que préconise également le groupe français des tumeurs endocrines (GTE).

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. L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 % (cf. figure 2 de l'annexe 4). Contrairement aux recommandations du consensus international [41], il n'apparaît pas légitime, pour des raisons de bénéfice coût-efficacité, de proposer le séquençage des autres exons du gène si l'analyse sur les exons est négative et que le caractère sporadique est probable (absence d'antécédents familiaux, CMT unifocal, absence d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde bilatérale associée).

La mise en évidence d'une mutation du gène *RET*, après confirmation sur un second prélèvement indépendant, permet de faire le diagnostic de NEM2 dans 95 % des cas. Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un FMTC dont la mutation n'est à ce jour pas connue. Ainsi, pour 1,4 % d'authentiques NEM2, aucune mutation du gène *RET* ne serait mise en évidence [29] (niveau de preuve 3).

Le dépistage familial entrepris lors de la mise en évidence d'une mutation germinale du gène RET va permettre l'identification :

- des apparentés indemnes qui seront à écarter définitivement de la surveillance ;
- des sujets porteurs de la mutation familiale (cf. figure 2 de l'annexe 4), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes.

Le dosage de la calcitonine (CT) plasmatique avec test de stimulation par la pentagastrine (Pg) permet 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 infraclinique (HCC, microCMT).

Au terme de cette évaluation, la thyroïdectomie est indiquée. Cette chirurgie sera considérée comme prophylactique s'il n'existe aucun stigmate de la pathologie des cellules C, ou sera considérée comme précoce si la maladie est déjà présente, en règle générale au stade d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde ou de microCMT (cf. supra).

## 5. CONCLUSIONS

L'absence de mutation du gène RET fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 %.

La mise en évidence d'une mutation du gène RET, après confirmation sur un second prélèvement indépendant, permet de faire le diagnostic de NEM2 dans 95 % des cas. Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un FMTC dont la mutation n'est à ce jour pas connue (niveau de preuve 3).

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

Les analyses génétiques permettent d'identifier :

- des apparentés indemnes qui seront écartés définitivement de la surveillance ;
- des sujets porteurs de la mutation familiale (figure 2, annexe 3), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes (dosage de calcitonine et recherche des autres atteintes d'une NEM2).

Dans les cas exceptionnels où on a la certitude d'être devant une famille avec au moins 2 cas de cancer médullaire associés à une transmission autosomique dominante, le dosage de la calcitonine (CT) plasmatique avec test de stimulation par la pentagastrine permet de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C.

## TRAITEMENT DU CMT CHEZ LE CAS INDEX

# RECOMMANDATIONS

Pour le traitement des CMT chez le cas index, une thyroïdectomie totale et un curage central doivent être réalisés (accord professionnel).

Le curage latéro cervical bilatéral ou homolatéral à la tumeur est recommandé.

# ARGUMENTAIRE

TRAITEMENT DU CMT CHEZ LE CAS INDEX

## 1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La chirurgie du CMT des NEM2 chez le cas index est identique à celle du CMT sporadique qui partage les mêmes circonstances de diagnostic. Le CMT est généralement diagnostiqué soit au stade de tumeur palpable, soit à un stade plus précoce, infraclinique, lorsque le dosage systématique de la calcitonine recommandée dans le cadre de la prise en charge d'un nodule thyroïdien permet d'en faire le diagnostic en préopératoire.

Le geste chirurgical préconisé de manière consensuelle [47-49] est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central.

Le rationnel du curage ganglionnaire repose sur la fréquence de l'envahissement ganglionnaire qui est présent dans 70 à 82 % des CMT palpables, et dans plus d'un tiers des CMT de moins de 10 mm [49-52] (niveau de preuve 3). Or, toutes les études identifient le stade anatomoclinique comme un facteur pronostique constant en analyse multivariée [47,53-55] (niveau de preuve 3). La détection du CMT aux stades I et II (T1-4 N0) augmente ainsi significativement la survie à 10 ans [54] (niveau de preuve 3).

Dans une série de 688 patients, la guérison biologique (normalisation postopératoire de la CT) est obtenue chez 77 % des patients sans métastases ganglionnaires, mais chute à 21,3 % pour un envahissement unilatéral et à 7,8 % pour une atteinte bilatérale [54] (niveau de preuve 3). De manière générale, en cumulant les résultats observés dans d'autres séries, la guérison biologique atteint 95 à 100 % pour un CMT sans envahissement ganglionnaire et chute à 32-50 % lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires [52,56,57] (niveau de preuve 4). Une corrélation entre le nombre de ganglions envahis et le taux de non-guérison biologique est rapportée par Machens *et al.* en 2000 [58] (niveau de preuve 4).

La normalisation de la calcitonine est corrélée à la survie sans récurrence [59], et la guérison biologique (calcitonine postopératoire normale en base ou après pentagastrine) est prédictive d'un taux de survie de 97,7 % à 10 ans [54] (niveau de preuve 3).

La présence de métastases ganglionnaires apparaît comme un facteur de récurrence qui influence la survie. Dans la série de Grebe *et al.*, la mortalité passe de 3,5 % à 24 % s'il existe un envahissement ganglionnaire [60]. La mortalité augmente de 2,5 à 6 fois en fonction de l'étendue de l'envahissement ganglionnaire et du nombre de ganglions métastatiques [47,49,51,59] (niveau de preuve 4).

L'étendue du curage ganglionnaire reste sujet à débat : si le curage central ne se discute plus, il n'y a par contre pas de consensus sur le caractère systématique ou non et l'étendue du curage latérocervical à lui associer. Pour certains auteurs, le curage latérocervical est indiqué pour une tumeur thyroïdienne palpable compte tenu de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire latérocervical. Dans une série rétrospective publiée en 1999, la fréquence des métastases ganglionnaires pour un cancer palpable uni ou bilatéral atteint 81 % pour le compartiment central, mais également 75 % pour la chaîne jugulocarotidienne ipsilatérale controlatérale (niveau de preuve 4) [57]. Dans cette étude, la palpation des métastases ganglionnaires en peropératoire n'est pas apparue comme un paramètre fiable de

l'envahissement ganglionnaire (sensibilité de 64 % et spécificité de 71 %) en sous-estimant la présence de métastases ganglionnaires dans 36 % des cas.

Dans la série de Scollo *et al.*, des métastases ganglionnaires sont retrouvées dans 73 % des cas dans les deux compartiments central et latéro-cervical ipsilatéral au CMT (niveau de preuve 4) [52]. Le nombre de ganglions centraux envahis pourrait être un élément à prendre en compte : lorsque 1 à 3 ganglions centraux sont envahis, l'envahissement du compartiment latéro-cervical ipsilatéral augmente de 10 à 77 %, et atteint 98 % des cas lorsque plus de 4 ganglions centraux sont envahis. En l'absence d'envahissement central, des métastases ganglionnaires latéro-cervicales homolatérales peuvent être retrouvées dans 10 % des cas [56,58] (niveau de preuve 4). L'envahissement ganglionnaire latéro-cervical controlatéral est retrouvé chez plus d'un tiers des patients avec un CMT unilatéral, principalement lorsqu'il existe un envahissement central et/ou ipsilatéral [52,57,58]. La fréquence est augmentée de 38 à 77 % s'il existe moins ou plus de 10 ganglions centraux envahis [56]. Cet envahissement peut être retrouvé y compris pour des CMT infracentrimétriques, notamment dans 22 % des formes héréditaires [52]. Plus rarement, mais non exceptionnellement, des métastases controlatérales peuvent être retrouvées lorsqu'il n'existe pas d'envahissement du compartiment central. Cela concerne 2 à 5 % des cas [52,56] (niveau de preuve 4).

À noter que ces métastases ganglionnaires sont présentes avec la même fréquence au sein des 3 compartiments, que le CMT soit familial ou sporadique [52].

Pour certains, la taille du CMT est à prendre en compte, compte tenu de la corrélation entre la taille du CMT et la fréquence de l'envahissement ganglionnaire : l'attitude préconisée est en faveur d'un curage bilatéral pour un CMT de plus de 10 mm [50,52]. Pour d'autre, ce curage est indiqué y compris pour des CMT infracentrimétriques [52].

## 2. CONCLUSIONS

Les données de la littérature publiées en 2003 et 2008 [52,56] sont en faveur d'un curage central et latéro-cervical ipsilatéral compte tenu de la fréquence de l'envahissement concomitant au compartiment central (niveau de preuve 4).

# TRAITEMENT DU CMT CHEZ LES SUJETS IDENTIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE

## RECOMMANDATIONS

Compte tenu de la spécificité de la prise en charge et de la rareté de la pathologie, la prise en charge de ces patients doit être encadrée par un centre expert. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire, tant sur le plan diagnostique et thérapeutique des différentes affections s'intégrant dans le syndrome, que pour la conduite du dépistage familial, l'identification et la prise en charge des sujets à risque.

La chirurgie doit être réalisée par des équipes expérimentées (chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres) ayant la pratique de la chirurgie thyroïdienne carcinologique et doit être réalisée avec un environnement pédiatrique pour les enfants de moins de 15 ans.

### **NEM2B**

Il est recommandé de réaliser une thyroïdectomie dans la première année de vie (voire avant l'âge de 6 mois) associée à un curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro-cervical bilatéral systématique (accord professionnel).

### **NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 10 et 11**

Une thyroïdectomie totale doit être réalisée entre l'âge de 2 à 5 ans et plutôt vers 2-3 ans (accord professionnel). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, il dépend de l'âge, du génotype et de la valeur de la calcitonine.

Pour les enfants de moins de 2 ans, un dosage de la calcitonine (CT) en base est recommandé, sans test à la pentagastrine (Pg) (accord professionnel).

Pour les enfants de plus de 2 ans, il est recommandé de réaliser un dosage de la CT en base avec test à la Pg (accord professionnel).

En cas d'élévation de la CT basale, le geste chirurgical préconisé est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou, le curage latéro-cervical étant indiqué en cas d'envahissement macroscopique du compartiment central (accord professionnel).

En cas de CT basale normale avec réponse de la CT à la Pg >10 pg/ml, le geste chirurgical indiqué est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou (accord professionnel).

En cas de CT basale indétectable non stimuable par la Pg, il est possible, soit de surseoir temporairement à l'intervention, ce qui sous-entend que le test soit répété jusqu'à sa positivité, soit de proposer une chirurgie qui pourra être prophylactique vraie (thyroïde histologiquement saine) et donc de réaliser une thyroïdectomie sans curage ganglionnaire (accord professionnel).



### **NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 13,14, 15**

Il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle. Il est recommandé d'évaluer les enfants sur le plan biologique vers l'âge de 5-6 ans en réalisant un dosage de la CT en base avec un test à la pentagastrine (accord professionnel).

En cas de CT basale anormale, une thyroïdectomie totale et un curage ganglionnaire central sont indiqués. Le curage latérocervical doit être discuté (accord professionnel).

En cas de CT basale normale et test à la Pg positif, une thyroïdectomie totale doit être réalisée (accord professionnel). Le curage ganglionnaire peut se discuter (accord professionnel).

En cas de CT basale normale et test à la Pg négatif, deux options sont envisageables (accord professionnel) :

- surveillance par un dosage répété du test à la Pg et une indication de chirurgie dès que la CT après Pg est > 10pg/ml ;
- thyroïdectomie de principe entre l'âge de 6 et 10 ans, voire à l'adolescence.

Une discussion au cas par cas avec la famille s'impose et la décision devra être prise conjointement entre l'équipe médicale et la famille (accord professionnel).

### **Surveillance après la chirurgie**

Une surveillance biologique annuelle est indiquée pour ces patients (accord professionnel) :

- dosage de la CT en base ;
- surveillance biologique des autres composantes d'une NEM2 (méthoxyamines plasmatiques pour dépister un phéochromocytome ; calcémie, parathormone pour dépister une hyperparathyroïdie primaire) ;
- dosage de la TSH pour vérifier l'efficacité de l'opothérapie substitutive par les hormones thyroïdiennes et l'adapter si besoin.

# ARGUMENTAIRE

## TRAITEMENT DU CMT CHEZ LES SUJETS IDENTIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE

Certains sujets génétiquement à risque peuvent être diagnostiqués au cours de l'enquête familiale et être déjà porteurs d'une tumeur palpable : l'attitude chirurgicale préconisée rejoint celle à adopter vis-à-vis du cas index.

Dans la majorité des cas, l'identification des apparentés à risque intervient en amont et permet le diagnostic et la prise en charge de la maladie avant l'apparition d'une tumeur palpable, à un stade précoce infraclinique, voire avant même que la maladie n'apparaisse.

Dans la mesure où la pénétrance du CMT est complète dès lors que la mutation de RET est présente, il est légitime de proposer la thyroïdectomie [41]. Il reste à déterminer le moment de cette chirurgie qui doit donc être réalisée le plus précocement possible dans l'histoire naturelle de la maladie c'est-à-dire avant le stade d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC). On parle de thyroïdectomie précoce s'il existe déjà une pathologie des cellules C, et de thyroïdectomie prophylactique vraie si la thyroïde est histologiquement saine.

Cette chirurgie doit générer la plus faible morbidité possible d'autant que la pathologie néoplasique n'est pas encore avérée.

La chirurgie thyroïdienne expose à un risque de morbidité récurrentielle (paralysie récurrentielle) ou parathyroïdienne (hypoparathyroïdie séquellaire par dévascularisation des glandes). Celle-ci est directement liée à la chirurgie carcinologique extensive et à la pratique du curage ganglionnaire associé à la thyroïdectomie. Cette morbidité est variable en fonction de l'expérience de l'équipe chirurgicale.

Chez l'enfant de moins de 15 ans, une étude nationale multicentrique montre que la paralysie récurrentielle est rattachée à l'acte chirurgical dans moins de 2 % des cas, tandis qu'une hypoparathyroïdie transitoire (> 6 mois) est observée dans 21 % des cas après curage ganglionnaire. Cette hypoparathyroïdie reste définitive dans 2 % des cas [61] (niveau de preuve 4). Ces données sur une morbidité réduite de la chirurgie thyroïdienne chez l'enfant sont confirmées par d'autres, sur des séries de chirurgies prophylactiques ou précoces dans la NEM2 : de 0 à 7 % pour l'hypoparathyroïdie et de 1 à 4 % pour la paralysie récurrentielle unilatérale [62-71] (niveau de preuve 4).

L'intérêt d'une chirurgie précoce, voire prophylactique, est de pouvoir se dispenser du curage ganglionnaire qui est le pourvoyeur de la morbidité chirurgicale, puisque le risque de métastase ganglionnaire est exceptionnel devant une HCC isolée et pourrait être *a fortiori* nul si la thyroïde est histologiquement saine. Plusieurs critères peuvent être pris en compte dans le choix du moment de la chirurgie chez les sujets génétiquement à risque :

- le premier critère est le génotype et la stratification du risque qui a été établie en fonction des mutations du gène RET, en relation avec le phénotype clinique ;
- un second critère est de tenir compte de l'âge d'apparition de la maladie en fonction du génotype, et plus précisément du plus jeune âge où la pathologie est observée ;
- le troisième critère est la valeur de calcitonine, marqueur tumoral du CMT.

Ainsi l'attitude est modulable en fonction des 3 phénotypes de NEM2 (NEM2B, NEM2A, FMTC).

## 1. NEM2B

Le phénotype NEM2B correspond à des mutations du gène RET dans les codons 883, 918 et 922. Ces mutations sont classées à haut risque et le CMT dans ce cas se caractérise par une apparition très précoce et une particulière agressivité.

D'après les études rétrospectives, on constate que l'HCC est présente dès la naissance, le CMT dès l'âge de 6 mois et est constant à l'âge de 2 ans, tandis que les métastases ganglionnaires peuvent être retrouvées dès l'âge de 2 ans et demi [70,72] (niveau de preuve 4).

Dans ce cas, la chirurgie est basée sur la génétique. Le dosage de la CT permet d'apprécier le stade mais n'est pas le paramètre sur lequel repose l'indication chirurgicale.

Un consensus international de prise en charge est admis et recommande de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 6 mois, si possible dans le premier mois de vie et d'y associer un curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro-cervical bilatéral systématique [41].

## 2. NEM2A/FMTC

Pour les phénotypes NEM2A et FMTC, la détermination du taux de calcitonine est la première étape de cette prise en charge puisqu'elle va permettre d'apprécier le stade lésionnel de la maladie. Avec la trousse de référence Cis Bio, chez le sujet génétiquement à risque, toute valeur de calcitonine dosable et *a fortiori* supérieure à 10 pg/ml doit être considérée comme pathologique. À noter que chez le jeune enfant, ces valeurs diffèrent des normes admises chez l'adulte : des valeurs jusqu'à 15 pg/ml sont retrouvées chez l'enfant sain, les normes rejoignant celles de l'adulte seulement au-delà de l'âge de 3 ans [73] (niveau de preuve 4). Il peut donc être difficile d'apprécier réellement le stade de la maladie et notamment la présence d'une HCC débutante chez les enfants porteurs génétiquement à risque et par là même de s'appuyer sur ces valeurs pour définir le statut de la maladie en préopératoire.

Le dosage de la calcitonine (CT) peut être sensibilisé par le test de stimulation par la pentagastrine (Pg) : une élévation de la CT > à 10 pg/ml avec les trousse actuelles de dosage immunométriques de la CT témoigne de la présence de la pathologie des cellules C (HCC ou CMT) [74,75]. À noter que le test n'est pas utile si la CT est anormale en base, cette seule anomalie étant suffisante pour affirmer la présence de la maladie.

D'autres tests de stimulation (test de charge en calcium, oméprazole) ne sont pas validés à ce jour, notamment avec les trousse actuelles de dosage de CT, et n'ont pas été évalués par rapport à une population normale de référence. À noter la bonne corrélation des deux trousse de dosages immunométriques de la CT actuellement utilisées (Nichols et Cis Bio) [76]. En cas d'élévation de la CT basale et/ou de réponse de la CT >10 pg/ml après test à la pentagastrine, on peut affirmer que la pathologie des cellules C est déjà présente. La revue des séries rétrospectives sur des sujets génétiquement à risque opérés montre que lorsque la CT basale est élevée en préopératoire, il existe dans tous les cas une HCC, un microcarcinome, et plus rarement un CMT > 10 mm [62-64,77-81] (niveau de preuve 4).

Un envahissement ganglionnaire peut déjà être présent pour des valeurs élevées de CT en base [63,65,68,70,79,80] et est possible dès la valeur de 10 pg/ml [82] (niveau de preuve 4). L'ensemble des études montre clairement que le dosage de CT en préopératoire ne permet pas de discriminer entre l'existence d'une HCC ou d'un microcarcinome. Cependant, le microCMT est plus fréquent si la CT en base est anormale, tandis qu'une HCC isolée est le plus souvent retrouvée devant une réponse isolée de la CT à la pentagastrine avec CT en base normale. Les métastases ganglionnaires sont quant à elles exceptionnelles dans cette situation avec les trousse de dosage immunométriques actuelles [80].

### En cas de CT basale élevée

L'ensemble des équipes préconisent d'associer la thyroïdectomie totale et le curage ganglionnaire central [41,63,83]. Le rationnel de cette attitude repose sur l'existence d'un envahissement ganglionnaire possible dès lors que la CT en base est anormale et qui expose à un risque de récurrence ou de persistance de la maladie y compris dans cette population de sujets génétiquement à risque thyroïdectomisés [68] (niveau de preuve 4).

Là encore, se discute l'étendue du curage ganglionnaire latéro-cervical à associer éventuellement : il n'existe pas de consensus sur ce point et l'attitude chirurgicale adoptée par les différentes équipes ne permet pas de conclure puisque le curage latéro-cervical est en fait rarement réalisé dans ce contexte de chirurgie prophylactique ou précoce.

### En cas de CT basale normale avec une réponse isolée de la CT à la pentagastrine

Le curage central peut se discuter puisque l'envahissement ganglionnaire est exceptionnel à ce stade. Seul l'existence d'un envahissement macroscopique central ou latéral paraît justifier le curage latéro-cervical homolatéral voire bilatéral [41,63,83].

### En cas de CT basale indétectable non stimulable par la pentagastrine

Soit la maladie des cellules C est encore absente, soit elle est présente, mais à un stade très précoce puisque non détectable par les stigmates biologiques. La négativité du test à la pentagastrine ne permet pas d'affirmer l'absence de pathologie des cellules C vraisemblablement du fait d'un manque de sensibilité des techniques de dosage de CT dans les valeurs basses. La revue des séries rétrospectives de sujets à risque opérés retrouve des cas où une HCC est présente malgré un test à la pentagastrine préopératoire négatif, y compris lorsque la CT est dosée avec une trousse de CT immunométrique [31,84] (niveau de preuve 4). En pratique, il apparaît relativement rare que le corps thyroïde soit indemne de pathologie, et la chirurgie est en fait rarement réellement prophylactique vraie.

### En cas de test à la pentagastrine négatif

Il n'y a aucune urgence à opérer. Deux attitudes sont possibles :

- sursoir temporairement à l'intervention sous réserve d'une répétition du test afin de proposer la chirurgie dès lors que celui-ci devient pathologique ;
- proposer la chirurgie à titre systématique (en se basant uniquement sur la génétique), avec pour objectif de réaliser une thyroïdectomie prophylactique vraie.

En pratique, la répétition du test jusqu'à sa positivité est difficile à réaliser : le test à la pentagastrine est d'une tolérance médiocre, et la question de la fréquence à laquelle répéter le test se pose (annuellement ? tous les 2 ans ?). Aucune attitude consensuelle n'est définie à ce jour.

L'intérêt d'une chirurgie prophylactique vraie serait de pouvoir se dispenser du curage ganglionnaire et ainsi réduire au maximum le risque de morbidité chirurgicale. Il n'est cependant pas certain que la chirurgie soit réellement prophylactique, mais on se place ici dans les conditions les plus favorables pour atteindre cet objectif.

## 2.1. Mutations dans les exons 10 et 11

Les mutations du gène RET dans les exons 10 et 11 (codons 634, 611, 618 et 620) sont classées à risque intermédiaire. La maladie apparaît dans la petite enfance. La prévalence du CMT chez ces sujets génétiquement à risque est estimée à 52-66 % avant l'âge de 5 ans dans la série européenne de Machens *et al.* [41,62,82,85,86] (niveau de preuve 4). Cependant, les séries les plus récentes retrouvent un âge d'apparition du CMT plus précoce, notamment pour la mutation au codon 634, où un microCMT est retrouvé dès l'âge de 2 ans, le plus jeune cas rapporté étant de 17 mois [70,80,87,88].

Les métastases ganglionnaires sont en général d'apparition plus tardive dans l'histoire naturelle de la maladie, après un délai moyen de 6,6 ans après le CMT, exceptionnellement avant l'âge de 10-14 ans pour les NEM2A avec mutations aux codons 630, 634, 618, 620 [68,82,85]. Dans la série de Skinner *et al.* sur 50 patients, les 3 patients opérés avec curage ganglionnaire systématique central (avec métastases ganglionnaires au moment de la thyroïdectomie) étaient âgés de plus de 10 et 11 ans [68] (niveau de preuve 4). Cependant, l'âge le plus précoce rapporté pour la présence de métastases ganglionnaires est de 5 ans et 11 mois, et cet envahissement est possible dès le stade de CMT microscopique, stade qui peut être retrouvé dès l'âge de 2 ans [31,70].

Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie dans ce génotype, le consensus international de 2001 préconise de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 5 ans [41].

## 2.2. Mutations dans les exons 13, 14, 15

Les mutations du gène RET dans l'exon 13 (codons 768, 790, 791), l'exon 14 (codon 804) et l'exon 15 (codon 891) sont classées à faible risque oncogénique. Ces mutations se caractérisent en règle générale par un âge plus tardif d'apparition de la maladie. Dans l'étude de Gimm *et al.*, portant sur 140 patients porteurs de ces mutations du gène RET, 10/84 patients n'ont aucune pathologie des cellules C, et 28/84 ont seulement une HCC isolée à un âge moyen compris entre 32,6 et 44 ans [65] (niveau de preuve 4). Pour Niccoli *et al.*, si 78 % des 76 sujets génétiquement prédisposés opérés ont un CMT (âge moyen de 35 ans), 20 % n'ont qu'une HCC isolée (âge moyen de 38,2 ans) et 44,1 % des sujets non opérés ont un test à la pentagastrine négatif (niveau de preuve 4). Une HCC isolée ou un CMT N0 sont retrouvés entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> décennie [31,34,64,84,85]. À l'extrême, aucune pathologie des cellules C n'est identifiée chez des patients opérés entre 20 et 60 ans, voire encore plus tardivement pour des cas isolés rapportés [89,90] (niveau de preuve 4).

L'envahissement ganglionnaire est également plus tardif entre la 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennie avec cependant, là encore, des cas plus jeunes rapportés pour chacun des génotypes [65,82] (niveau de preuve 4). Il existe donc une large zone de chevauchement entre les stades anatomo-cliniques, et l'âge ne peut être considéré comme un paramètre discriminant.

Ces mutations se caractérisent également par une grande variabilité inter- et intrafamiliale dans l'expression de la maladie et dans la pénétrance, ce qui ne permet pas de prédire à quel moment la pathologie des cellules C va apparaître chez un apparenté [65,85]. Ainsi, les cas d'apparition de la maladie dans la petite enfance sont possibles et les plus jeunes cas rapportés, où il existe déjà une HCC, sont âgés de 3 et 8,3 ans pour la mutation 790 dans la série de Gimm *et al.*, de 5 et 7 ans dans la série de Learoyld *et al.*, de 15 ans pour la mutation 891 (deux cas de 5 et 8 ans dans l'expérience du groupe d'étude des tumeurs endocrines), et de 20 ans pour la mutation 804.

Le CMT peut être lui aussi retrouvé plus précocement : à l'âge de 13,8 ans pour la mutation 791, 10 ans pour la mutation 790, 12,6 pour la mutation 768 [85] et 13 ans pour la mutation 891 [12]. Pour la mutation 804, un CMT a été décrit dès l'âge de 6 ans, dont un décès par dissémination métastatique à l'âge de 12 ans [91], ce qui va à l'encontre de la notion classiquement admise du caractère peu agressif du CMT dans ces génotypes.

À noter que pour ces génotypes, l'envahissement ganglionnaire a été décrit dès l'âge de 10 ans, bien qu'il soit généralement rare avant l'âge de 20 ans [65,76].

Enfin, le phénomène d'anticipation familiale et le défaut d'expressivité rencontrés dans ces génotypes ne permettent pas de prédire l'âge d'apparition et la pente évolutive de la maladie à l'échelon individuel. Deux attitudes sont possibles :

- soit thyroïdectomie réalisée de principe sur la base de la génétique ;
- soit thyroïdectomie basée sur la mise en évidence de stigmates biologiques de la maladie attestés par une réponse de la CT à la pentagastrine, détectés initialement ou au cours du suivi. Comme pour les autres types de mutations du gène RET, la thyroïdectomie basée sur la génétique a pour objectif d'être prophylactique : le problème posé est de savoir à quel âge réaliser la chirurgie.

### 3. CONCLUSIONS

L'élévation de la CT en base et/ou une CT élevée après pentagastrine témoignent de la présence d'une HCC ou d'un CMT et justifient de fait l'indication chirurgicale, et ce, quel que soit l'âge du patient et la mutation du gène RET en cause (accord professionnel).

Pour les NEM2B (mutation dans les codons 883, 918 et 922), l'HCC est présente dès la naissance, le CMT est présent dès l'âge de 6 mois, constant à l'âge de 2 ans, tandis que les métastases ganglionnaires peuvent être retrouvées dès l'âge de 2 ans et demi (niveau de preuve 4).

Pour les NEM2A et FMT avec mutation dans les exons 10 et 11, le dosage de la calcitonine et le test à la pentagastrine vont permettre d'apprécier le stade anatomo-clinique et de préciser le moment de la thyroïdectomie qui ne doit pas être différée s'il existe une calcitonine anormale ou un test à la pentagastrine pathologique. Leur détermination pourrait avoir un intérêt pour décider du geste ganglionnaire qui se justifie devant une calcitonine élevée, mais peut être réfuté devant une valeur normale de calcitonine compte tenu du caractère exceptionnel des métastases ganglionnaires dans cette situation. L'attitude préconisée par le consensus international de 2001 est de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 5 ans. L'âge 17-24 mois peut cependant être admis comme seuil puisque c'est la limite inférieure d'âge pour lequel un microCMT a été décrit (niveau de preuve 4).

Pour les NEM2A/FMTC avec mutation dans les exons 13,14,15, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle [48,90-93]. Si la thyroïdectomie est admise, la discussion sur la nécessité d'y associer le curage ganglionnaire rejoint la problématique des autres mutations traitées précédemment, à savoir la possibilité de s'en dispenser si la chirurgie est réalisée très précocement.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Manie S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001; 17 : 580-9
2. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, *et al.* The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276 : 1575-9
3. Bae SJ, Kim DJ, Kim JY, *et al.* A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 2006; 16 : 609-14
4. Berndt I, Reuter M, Saller B, *et al.* A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 : 770-4
5. Colombo-Benkmann M, Li Z, Riemann B, *et al.* Characterization of the RET protooncogene transmembrane domain mutation S649L associated with nonaggressive medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 158 : 811-6
6. Hoppner W, Dralle H, Brabant G. Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hum Mutat* 1998; Suppl 1 : S128-S130
7. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K, *et al.* Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997; 14 : 3103-6
8. Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, *et al.* A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 : 3522-7
9. Kinlaw WB, Scott SM, Maue RA, *et al.* Multiple endocrine neoplasia 2A due to a unique C609S RET mutation presents with pheochromocytoma and reduced penetrance of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 : 676-82
10. Aiello A, Cioni K, Gobbo M, *et al.* The familial medullary thyroid carcinoma-associated RET E768D mutation in a multiple endocrine neoplasia type 2A case. *Surgery* 2005; 137 : 574-6
11. Frank-Raue K. Clinical update: genotype-phenotype correlation of RET mutations. *Hot Thyroidology* [online]. 11/2008. Available: URL: <http://www.hotthyroidology.com/index.php>
12. Jimenez C, Habra MA, Huang SC, *et al.* Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 4142-5
13. Lesueur F, Cebrian A, Cranston A, *et al.* Germline homozygous mutations at codon 804 in the RET protooncogene in medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2A patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 3454-7
14. Pinna G, Orgiana G, Riola A, *et al.* RET proto-oncogene in Sardinia: V804M is the most frequent mutation and may be associated with FMTC/MEN-2A phenotype. *Thyroid* 2007; 17 : 101-4
15. 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 : 1267-72
16. Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka T, *et al.* A newly detected mutation of the RET protooncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hormones (Athens)* 2007; 6 : 152-6
17. Peppas M, Boutati E, Kamakari S, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 : 767-71
18. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, *et al.* Germline dinucleotide mutation in

- codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 3902-4
19. Smith DP, Houghton C, Ponder BA. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B. *Oncogene* 1997; 15 : 1213-7
  20. Miyauchi A, Futami H, Hai N, *et al.* Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90 : 1-5
  21. Menko FH, van der Luijt RB, de V, I, *et al.* Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 393-7
  22. Ercolino T, Lombardi A, Becherini L, *et al.* The Y606C RET mutation causes a receptor gain of function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 : 253-8
  23. Rey JM, Brouillet JP, Fonteneau-Allaire J, *et al.* Novel germline RET mutation segregating with papillary thyroid carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 32 : 390-1
  24. Vandenbosch K, Renard M, Uyttebroeck A, Sciot R, Matthijs G, Legius E. Medullary thyroid carcinoma in a child with a new RET mutation and a RET polymorphism. *Genet Couns* 2005; 16 : 95-100
  25. D'Aloiso L, Carlomagno F, Bisceglia M, *et al.* Clinical case seminar: in vivo and in vitro characterization of a novel germline RET mutation associated with low-penetrant nonaggressive familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 754-9
  26. Fattoruso O, Quadro L, Libroia A, *et al.* A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the RET proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma. *Hum Mutat* 1998; Suppl 1 : S167-S171
  27. Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L, *et al.* A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4176-8
  28. Prazeres HJ, Rodrigues F, Figueiredo P, *et al.* Occurrence of the Cys611Tyr mutation and a novel Arg886Trp substitution in the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 families and sporadic medullary thyroid carcinoma cases originating from the central region of Portugal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 : 659-66
  29. Elisei R, Romei C, Cosci B, *et al.* RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 4725-9
  30. 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
  31. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 3746-53
  32. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 1104-9
  33. Feldman GL, Edmonds MW, Ainsworth PJ, *et al.* Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTc) due to a RET V804M (GTG-->ATG) mutation. *Surgery* 2000; 128 : 93-8
  34. Fitze G, Schierz M, Bredow J, Saeger HD, Roesner D, Schackert HK. Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene codon 790/791 germline mutations. *Ann Surg* 2002; 236 : 570-5
  35. Kameyama K, Okinaga H, Takami H. Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2004; 58 : 348-50
  36. Kasprzak L, Nolet S, Gaboury L, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma and prominent corneal nerves associated with the germline V804M and V778I mutations on the same allele of RET. *J Med Genet* 2001; 38 : 784-7



37. Bartsch DK, Hasse C, Schug C, Barth P, Rothmund M, Hoppner W. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108 : 128-32
38. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, *et al.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 163-8
39. Da Silva AM, Maciel RM, Da Silva MR, Toledo SR, De Carvalho MB, Cerutti JM. A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(533)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 5438-43
40. 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; 84 : 1700-4
41. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 5658-71
42. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006; 94 : 737-47
43. Machens A, Dralle H. Familial prevalence and age of RET germline mutations: implications for screening. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 : 81-7
44. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery* 2007; 141 : 90-5
45. Moore SW, Appfelstaedt J, Zaahl MG. Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2. *J Pediatr Surg* 2007; 42 : 326-32
46. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, *et al.* Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 1374-80
47. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 : 686-90
48. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 : 957-68
49. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003; 134 : 890-9
50. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26 : 22-8
51. Oskam IM, Hoebbers F, Balm AJ, *et al.* Neck management in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34 : 71-6
52. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, *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
53. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88 : 1139-48
54. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, *et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48 : 265-73
55. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107 : 2134-42
56. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 2008; 95 : 586-91
57. Moley JF, Debenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999; 229 : 880-7

58. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88 : 1909-15
59. Machens A, Hofmann C, Hauptmann S, Dralle H. Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 : 85-93
60. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5 : 43-63
61. Proye C, Carnaille B, Vanhove L. Morbidité de la thyroïdectomie totale chez le sujet de moins de 15 ans. Etude multicentrique de 107 cas. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59 : 93-8
62. Butter A, Gagne J, Al-Jazaeri A, Emran MA, Deal C, St-Vil D. Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2007; 42 : 203-6
63. 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 : 744-50
64. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, *et al.* Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 : 229-36
65. 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 not affecting codon 634. *World J Surg* 2004; 28 : 1312-6
66. Iler MA, King DR, Ginn-Pease ME, O'Dorisio TM, Sotos JF. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34 : 92-6
67. Skinner MA, Wells SA, Jr. Medullary carcinoma of the thyroid gland and the MEN 2 syndromes. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6 : 134-40
68. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1105-13
69. Telander RL, Moir CR. Medullary thyroid carcinoma in children. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3 : 188-93
70. Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex RET germline carriers. *World J Surg* 2001; 25 : 713-7
71. Wells SA, Jr., Donis-Keller H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 : 215-28
72. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, *et al.* Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002; 94 : 44-50
73. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* 2004; 50 : 1828-30
74. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, *et al.* Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 : 114-20
75. Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, *et al.* Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58 : 302-8
76. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2029-34
77. Chabre O, Piolat C, Dyon JF. Childhood progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 : 1583-4

78. Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML. Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIa after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg* 1996; 20 : 814-20
79. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, *et al.* Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg* 1998; 33 : 846-8
80. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, *et al.* Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). *Eur J Endocrinol* 1999; 141 : 468-74
81. Wells SA, Jr., Skinner MA. Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 : 29-34
82. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, *et al.* Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1517-25
83. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, *et al.* Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116 : 1017-23
84. 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 : 1029-36
85. Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, Dralle H. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003; 134 : 425-31
86. Tischler AS, Khan A, DeLellis RA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353 : 2817-8
87. Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, Muller B, Oberholzer M, Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 : 98-102
88. Sanso GE, Domene HM, 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
89. Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB, *et al.* New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2a. *ANZ J Surg* 2006; 76 : 586-90
90. Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, *et al.* Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 : 636-41
91. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery* 2000; 128 : 1052-7
92. Piolat C, Dyon JF, Sturm N, *et al.* Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 : 118-24
93. Vestergaard P, Vestergaard EM, Brockstedt H, Christiansen P. Codon Y791F mutations in a large kindred: is prophylactic thyroidectomy always indicated? *World J Surg* 2007; 31 : 996-1001

# ANNEXES

## ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

### Groupe de rédaction

Patricia Niccoli-Sire, endocrinologue, Hôpital de la Timone, Marseille (coordonnateur)

Bruno Carnaille, chirurgien, Hôpital Claude Huriez, Lille

Olivier Chabre, endocrinologue, Hôpital Michallon, Grenoble

Jean-Louis Kraimps, chirurgien, Hôpital la Milettrie, Poitiers

Jean-Louis Peix, chirurgien, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

### Groupe de lecture

Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris

Frédéric Bretagnol chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy

Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt

Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris

Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest

François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

Pascal Hammel, gastroentérologue, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy

Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil

Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse

Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy

Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille

Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes

Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Catherine Noguès, oncogénéticienne, Centre René Huguenin, Saint-Cloud

Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris

Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes

Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Pierre Saltel, psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon

Jean Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite

Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges

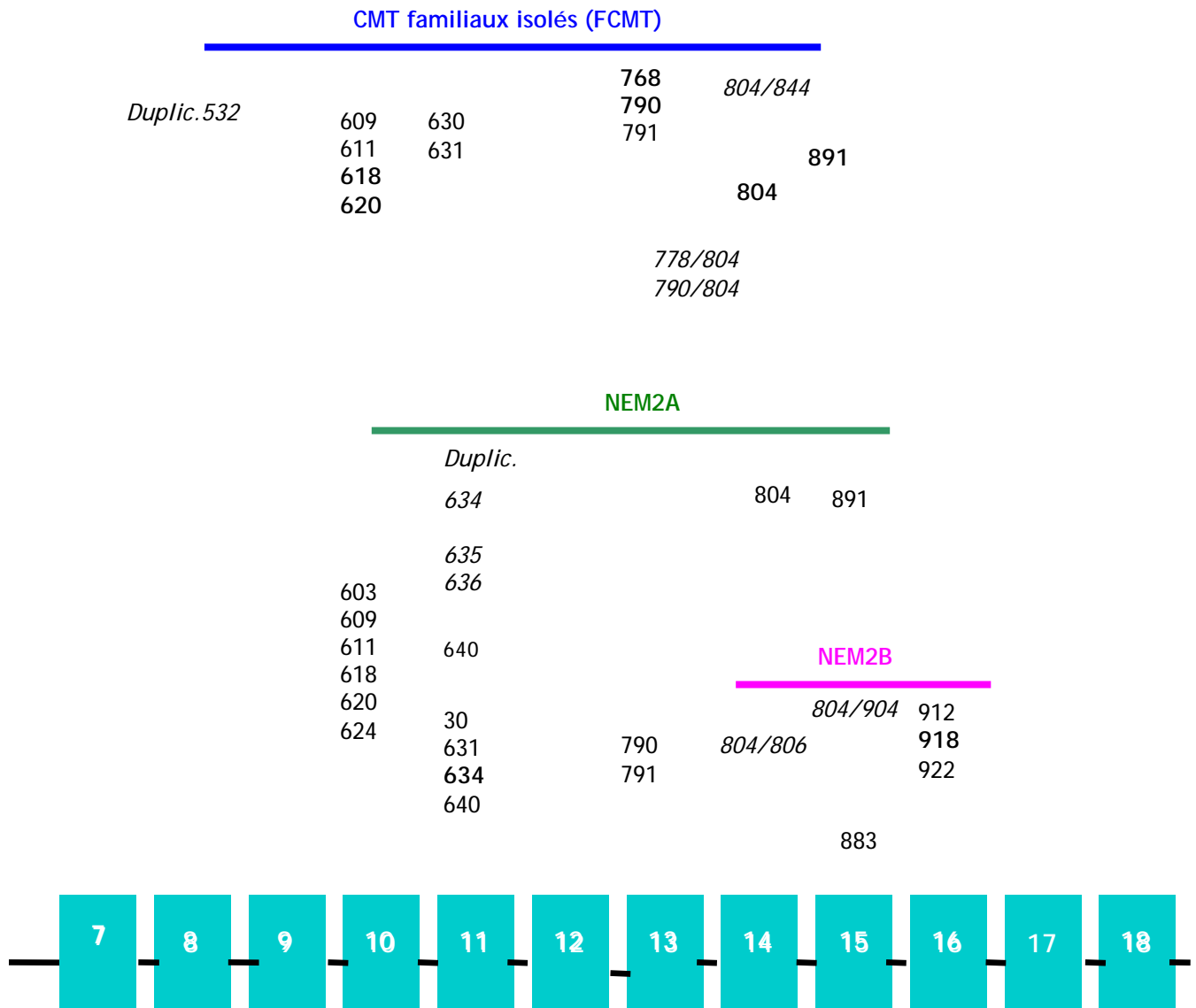
Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille  
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

#### Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris  
Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins, Institut National du Cancer  
Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations, Institut National du Cancer  
Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations, Institut National du Cancer

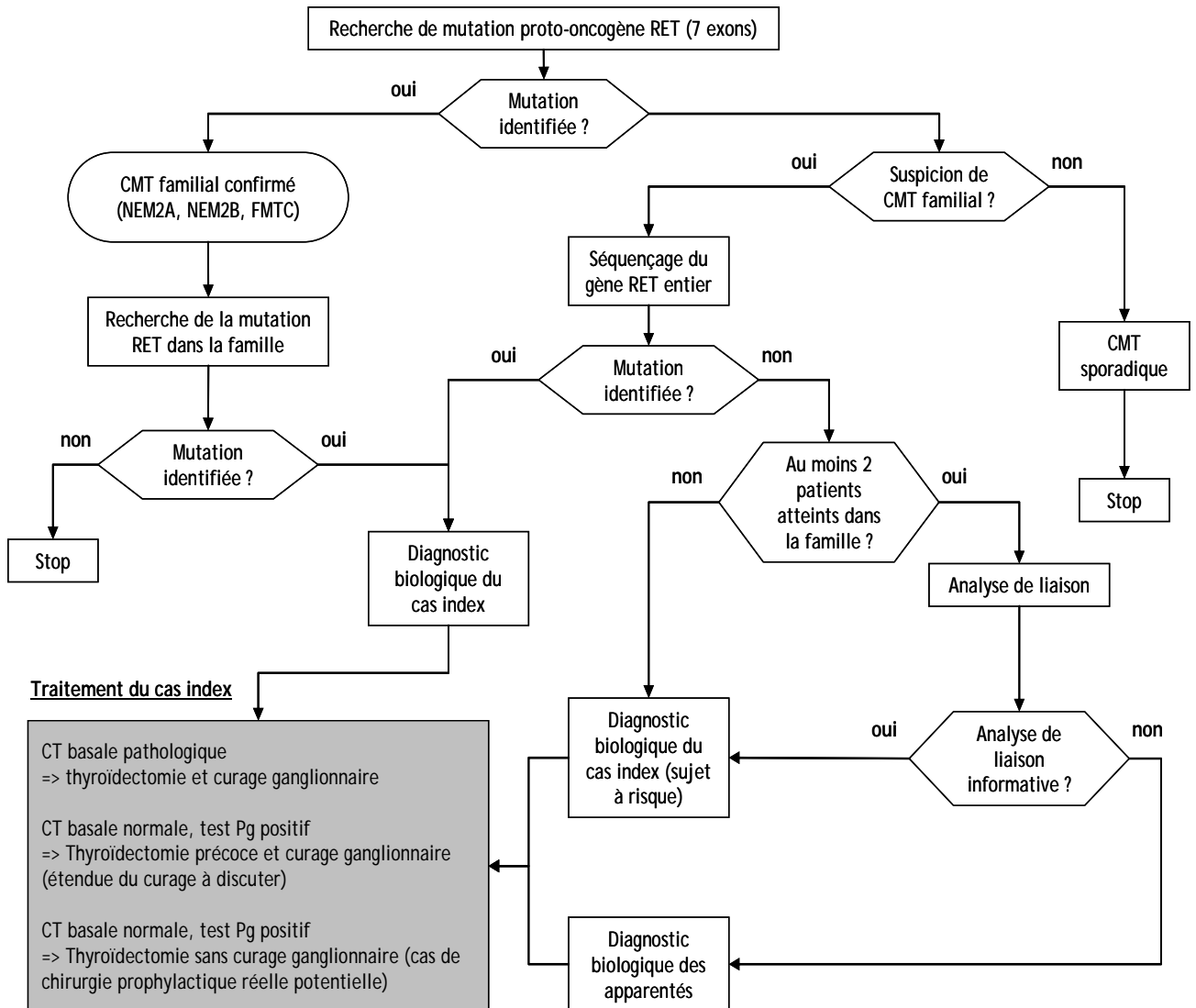
## ANNEXE 2. MUTATIONS DE L'ONCOGÈNE RET

FIGURE 1 : Mutations (non exhaustives) de l'oncogène RET décrites dans les NEM2A, NEM2B et FCMT



### ANNEXE 3. STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

FIGURE 2 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des NEM2



ANNEXE 3. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3976	4738	6518	7045	8343	8740
BRCA	2088	2904	3458	3829	4574	5461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1701	3035	2833	3886	3639	4003
BRCA	703	1284	1296	2011	1861	2163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143





52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
Fax : +33 (1) 41 10 50 20  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



Édité par l'Institut National du Cancer  
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer  
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777  
Impression : Comelli

Ce document est téléchargeable gratuitement sur  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



Institut National du Cancer  
Département des recommandations  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
Pour tout contact : [publications@institutcancer.fr](mailto:publications@institutcancer.fr)

---