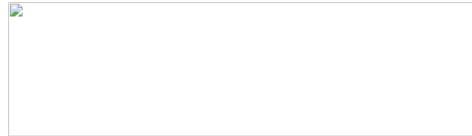


BIENVENUE SUR LE SITE DU GROUPE D'ÉTUDE DES TUMEURS ENDOCRINES

Le groupe d'étude des tumeurs endocrines est une société savante créée en 2002 réunissant les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE) : anatomopathologistes, biologistes, chirurgiens, endocrinologues, gastroentérologues, généticiens, médecins nucléaires, oncologues et radiologues.



LA LETTRE DU GTE DE SEPTEMBRE 2010



Décembre 2009

SOMMAIRE

[Editorial, F. Borson Chazot](#)

[Les lauréats 2009 des subventions de recherche des JSA](#)

[Image du mois : NEM1, une tumeur peut en cacher une autre ! P. Goudet](#)

[SDH5 le « mousquetaire » que l'on n'attendait pas dans les paragangliomes familiaux, F.Savagner](#)

[Prise en charge péri-opératoire des phéochromocytomes : la « vraie vie », A. Tabarin](#)

[2010 : une classification TNM pour toutes les tumeurs endocrines, J.-Y. Scoazec](#)

[Comment diagnostiquer tôt la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 B \(NEM 2B\) ? S. Laboureau-Soares, V. Rohmer](#)



Françoise Borson Chazot, CHU de Lyon

Le conseil d'administration du GTE vient d'être renouvelé pour moitié. Alain Calender, Anne Couvelard, Pierre Goudet, Rosine Guimbaud, Emmanuel Mitry, Frédérique Savagner et Antoine Tabarin ont été élus ou réélus. Succédant à Guillaume Cadiot, arrivé au terme de son mandat de président, je serai épaulée par Emmanuel Mitry au secrétariat général, Patricia Niccoli aux finances, Eric Baudin au conseil scientifique et tous les membres du CA. Régis Cohen reste responsable éditorial de la lettre du GTE dont le nouvel éditeur du site est Imothep Médecine Sciences.

Journées annuelles, subventions et fichier national : le dynamisme GTE
Sous la présidence de Guillaume Cadiot, le GTE s'est affirmé comme une société multidisciplinaire entreprenante et dynamique. Les Journées scientifiques annuelles qui viennent de se dérouler à Paris ont été un succès avec plus de 180 inscrits, les prochaines sont, d'ores et déjà, programmées à Paris les 9 et 10 décembre 2010.
Ces Journées ont été l'occasion de remettre des subventions à deux projets de qualité grâce au fond de recherche nouvellement créé avec l'aide de nos partenaires de l'industrie. Il est important de souligner l'implication forte du GTE dans la recherche sur les tumeurs endocrines. De nombreux projets ont été discutés, ces dernières années au conseil scientifique, nombre d'entre eux sont maintenant finalisés ou en cours de publication et nous encourageons tous ceux qui le souhaitent, à nous soumettre leurs projets, qu'ils fassent ou non partie du GTE. Le fichier national du GTE peut, également, constituer la base de travaux collaboratifs, il comporte maintenant plus de 4 900 cas. Si le rythme des inclusions s'est un peu ralenti ces derniers mois faute d'ARC dédié, une solution devrait être trouvée très rapidement.

Le Renaten labellisé par l'INCa



L'un des points forts de l'année a été, incontestablement, la labellisation par l'INCa du réseau Renaten créé sous l'égide du GTE et coordonné par Patricia Niccoli. Les seize centres de compétence répartis sur le territoire disposeront de moyens pour développer des RCP régionales, et améliorer les filières de prise en charge des patients atteints de tumeurs endocrines. Une RCP nationale de recours permettra de discuter en Web conférence des cas les plus complexes en présence d'un panel d'experts.
Citons, enfin, la mise en place récente de « cours » du GTE s'adressant à des jeunes souhaitant s'investir dans le domaine des tumeurs endocrines, et qui ont rencontré un grand succès. L'expérience pourrait se poursuivre avec la mise en place d'ateliers thématiques, notamment radiologiques. Nous aurons à cœur de poursuivre et de développer ces actions au cours des trois années à venir.
Bonne année à tous !

Françoise Borson Chazot

Les lauréats 2009 des subventions de recherche des JSA



De gauche à droite

Pr Guillaume Cadiot – Dr Judith Favier – Pr Françoise Borson Chazot – Dr Thomas WALTER

Judith FAVIER

Dr Thomas WALTER
CHU de Lyon – hôpital Édouard-Herriot
« Analyse des effets des inhibiteurs de la voie PI3 kinase/Akt/mTOR sur les
cellules endocrines digestives néoplasiques : approche métabonomique. »

L'image du mois

NEM1 : une tumeur peut en cacher une autre !
Pierre Goudet, service de chirurgie endocrinienne, CHU Dijon

Patient âgé de 33 ans, chez lequel a été diagnostiquée une hyperparathyroïdie primitive. Un bilan familial avait été prescrit suite à la découverte d'une hyperparathyroïdie par hyperplasie des quatre glandes chez son père. Auparavant, sa tante était décédée brutalement d'une hypercalcémie aiguë pour une cause non étiquetée. Le diagnostic de NEM1 a été confirmé en août 2002 par analyse génétique : il s'agissait d'une délétion avec décalage du cadre de lecture (1650 del C, exon 10). Dans l'évolution de sa maladie et plus tardivement, le patient va développer également un insulinome.

nem1

En 1997, la calcémie était à 110 mg/L (84-102) et la PTH à 7 UI/L (16-60). Une scintigraphie MIBI de soustraction était en faveur d'une hyperplasie parathyroïdienne multiglandulaire. PIII, PIV droites et PIV gauche étaient visibles, mais il existait également une image médiastinale hilare gauche. Un scanner thoracique confirmait l'existence d'une lésion de 12 mm sous la crosse de l'aorte. Une parathyroïdectomie subtotale (3,5/4 glandes) laissant un moignon supérieur gauche était réalisée. Il s'agissait bien d'une hyperplasie parathyroïdienne. Le patient normalise alors sa calcémie pour un temps, puis, en 1999, réapparaît une calcémie à 106 mg/L (84-102) associée à une phosphorémie à 27 mg/L (27-45) et à une PTH à 74 UI/L (15-60). La nouvelle scintigraphie MIBI de soustraction (figure reproduite) montre une fixation parathyroïdienne supérieure résiduelle, et de nouveau une image médiastinale hilare gauche. En 2000, une nouvelle intervention est réalisée. Il s'agit d'une cervicotomie avec ablation du moignon supérieur gauche. S'y associe une thoracotomie latérale gauche avec l'idée d'enlever une parathyroïde ectopique. Il s'agit finalement d'une tumeur neuroendocrine bronchique développée au hile, donc contre le médiastin.

En conclusion :

toute image apparemment « médiastinale » hilare fixant à la scintigraphie au MIBI dans le cadre d'une NEM1 n'est pas une parathyroïde. Penser aux tumeurs bronchiques.

SDH5 le « mousquetaire » que l'on n'attendait pas dans les paragangliomes familiaux
Frédérique Savagner, Inserm U694, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Angers

La succinate déshydrogénase (SDH) ou coenzyme Q oxydoréductase est un oligomère de quatre sous-unités A à D, impliquée à la fois dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe II). C'est une enzyme flavoprotéinique à FAD (Flavine Adénine Dinucléotide), groupe prosthétique lié de manière covalente à l'enzyme. Ce groupement transmet les électrons et protons issus du succinate au vrai substrat qu'est le [Coenzyme Q](#), connectant ainsi directement le cycle de Krebs à la chaîne respiratoire.

Des mutations dans trois des sous-unités B, C et D sont associées au développement de paragangliomes familiaux.¹ Deux mécanismes liant la perte d'activité SDH et le développement tumoral sont évoqués, sans être exclusif l'un de l'autre. Ils font référence à l'implication de la SDH dans la chaîne respiratoire (production accrue de radicaux libres) et le cycle de Krebs (accumulation de succinate).^{2,3} Dans les deux cas, le dysfonctionnement de la SDH conduit à l'inhibition d'enzymes de type dioxygénase dont l'activité est dépendante de l'a-cetoglutarate (un autre intermédiaire du cycle de Krebs).^{4,5} Cette inhibition entraîne la stabilisation du facteur HIF1a par une voie pseudo-hypoxique et l'activation de nombreuses voies favorisant la prolifération tumorale. La théorie de Warburg d'induction de la glycolyse aérobie trouve ici la confirmation que la stabilisation du facteur HIF1a joue un rôle essentiel dans le développement tumoral et les dioxygénases a-cetoglutarate dépendantes représentent actuellement des cibles thérapeutiques prometteuses.^{6,7} Une publication récente met à jour le rôle essentiel d'une protéine mitochondriale humaine, homologue à celle de la levure et fortement conservée dans l'évolution.⁸ Cette protéine SDH5, encore appelée SDHAF2 (SDHA factor 2), interagit avec la sous-unité A de la SDH en permettant sa flavination. Ce processus semble indispensable à la formation et la fonction du complexe II, sans en faire partie intégrante. L'absence de SDH5 ou une anomalie de fonction de cette protéine liée à une mutation conduit à la dégradation des composés du complexe. Des paragangliomes familiaux ont ainsi été associés à une mutation du gène hSDH5 localisé en 11q13.1. Dans tous les cas, une mutation hétérozygote G78R de l'exon 2 du gène SDH5, correspondant à la région la plus conservée de la protéine, conduit à un phénotype SDHD-like avec une notion d'empreinte parentale.⁸ Ainsi, seule la transmission paternelle de l'allèle muté peut entraîner la maladie, les enfants d'une mère malade n'étant pas atteints par l'affection, même s'ils sont porteurs de l'allèle muté.

Au vu de cette étude, l'exploration moléculaire du gène SDH5 devient indispensable à intégrer à l'arbre décisionnel des paragangliomes familiaux et sporadiques, en cas de résultats négatifs pour la recherche de mutations dans les sous-unités B, C et D de la SDH.

1. Baysal BE. Clinical and molecular progress in hereditary paraganglioma. *J Med Genet* 2008; 45: 689-94.

2. Guzy RD, Sharma B, Bell E, et Al. Loss of the SdhB, but Not the SdhA, subunit of complex II triggers reactive oxygen species-dependent hypoxia-inducible factor activation and tumorigenesis. *Mol Cell Biol* 2008 ; 28(2) : 718-31.

3. Selak MA, Duran RV, Gottlieb E. Redox stress is not essential for the pseudo-hypoxic phenotype of succinate dehydrogenase deficient cells. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757(5-6) : 567-72.

4. Dahia PL, Ross KN, Wright ME, et al. A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS Genet* 2005; 1(1) : 70-80.

5. Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, *et al.* HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer : novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005; 8(2) : 143-53.
6. Kaelin WG, Jr. SDH5 mutations and familial paraganglioma: somewhere Warburg is smiling. *Cancer Cell* 2009; 16(3): 180-2.
7. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008; 13(6): 472-82.
8. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, *et al.* SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325 (5944): 1139-42.

Prise en charge péri-opératoire des phéochromocytomes :
la « vraie vie »

Antoine Tabarin, service d'endocrinologie, CHU Bordeaux

À l'occasion des Journées du GTE et d'un symposium sur la « vraie vie » dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, le Pr A. Tabarin a fait un exposé sur la prise en charge « péri-opératoire » des phéochromocytomes.

La chirurgie des phéochromocytomes a longtemps été considérée comme redoutable et grevée d'une mortalité qui pouvait atteindre jusqu'à 50 % des patients dans les séries publiées avant 1950. Cette surmortalité était liée à une instabilité hémodynamique peropératoire majeure, caractérisée notamment par des poussées tensionnelles avec accidents vasculaires (AV) ou œdème aigu du poumon (OAP) à l'acmé, suivie d'hypotension profonde et sévère après l'exérèse de la tumeur. La mortalité péri-opératoire dans de nombreuses séries contemporaines s'est réduite à près de 0 %.

Quelles sont les raisons de cette amélioration majeure de la mortalité et de la morbidité peropératoire ?

Il est important de réaliser, qu'à l'heure actuelle, aucune démarche véritablement scientifique ou essai randomisé concernant différentes procédures de prise en charge des patients n'a été réalisée. Une ébauche de consensus a été tentée cependant en 2005 à l'occasion de la 1^{re} Conférence internationale sur le phéochromocytome. De l'avis même des auteurs, il ne s'agit là que des recommandations fondées sur des études pour la plupart rétrospectives sans groupe contrôle et correspondant simplement à l'expérience publiée de certaines équipes.

Ce consensus insiste sur la nécessité de réaliser un bilan préopératoire précis, mais ses modalités ne sont pas précisées. Un groupe d'anesthésistes (Devaux B. *et col.*, 2004) s'est intéressé à l'intérêt de l'échocardiographie préopératoire et conclut que, son bénéfice chez les patients cliniquement asymptomatiques à l'interrogatoire et sans ECG perturbé, n'est pas démontré.

La préparation préopératoire des patients visant à normaliser la tension, faire disparaître les symptômes et améliorer les performances cardiaques est considérée comme un élément majeur pour prévenir l'instabilité hémodynamique peropératoire et la morbidité de la chirurgie du phéochromocytome. Cependant, de nombreuses drogues sont disponibles en

peropératoire et aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres. Dans les recommandations, une large place est accordée aux alpha-bloquants qu'il est recommandé d'instituer environ deux semaines avant l'intervention, de titrer la posologie pour normaliser la tension, et qu'il convient de prescrire à tous les patients même à ceux qui présentent des chiffres tensionnels modestement élevés. En fait, des études rétrospectives (Brys-Roberts *et col.*, 2002 – Kocacs *et col.*, 2002) utilisant différents protocoles avec différents alpha-bloquants (phénoxybenzamine versus alpha-bloquant compétitif type doxazosine ou prazosine) ne retrouvent aucun bénéfice en faveur d'un alpha-bloquant particulier. Citons que l'équipe lilloise a décrit un protocole utilisant exclusivement des calciums bloqueurs pour la préparation des patients avec une morbidité acceptable (Lebuffe *et col.*, 2005). L'hétérogénéité des pratiques est particulièrement illustrée à la lecture des différents protocoles en cours dans les CHU hollandais (Horst-Schrivers *et col.*, 2006).

Les modalités de cette préparation, ambulatoire ou en hospitalisation sont également discutées. Certaines équipes préconisent une préparation de 72 heures préopératoire en milieu hospitalier (Tauzin-Fin, 2004), cependant qu'une équipe nord-américaine a récemment évalué l'impact d'une préparation préopératoire exclusivement ambulatoire (Wittels, 2009) : la fréquence des complications, la morbidité, la mortalité peropératoire et le nombre de journées passées en postopératoire en unité de soins intensifs sont identiques selon que la préparation des patients soit faite en hospitalisation ou en ambulatoire.

La préparation préopératoire doit être la même pour tous ?

En effet, le « phénotype » des phéochromocytomes a changé au cours des dernières décades avec une fréquence accrue de forme moins sévères qu'au préalable, de patients avec moins de comorbidités et des tumeurs moins sécrétantes. Dans l'expérience bordelaise, environ la moitié des phéochromocytomes découverts de manière fortuite n'entraînent pas d'hypertension ou une hypertension minime. Lorsque ces patients sont soumis à la chirurgie sans préparation particulière, la morbidité péri-opératoire est la même que chez ceux ayant bénéficié d'une préparation préalable. Il convient cependant de mentionner que durant l'intervention de ces phéochromocytomes pauci-sécrétants des à-coups tensionnels sont néanmoins observés comme pour les phéochromocytomes classiques. Plusieurs équipes insistent sur le caractère non strictement obligatoire de la préparation préopératoire : l'équipe de Lentschener *et col.* rapporte en 2009 son expérience dans une série de près de 100 patients dont environ un tiers gardait une hypertension avant l'intervention. Aucune différence en termes d'instabilité hémodynamique peropératoire, de morbidité ou de quantité de drogues administrées durant l'intervention n'est différente entre groupes. Une publication de la clinique de Cleveland est encore plus provocatrice (Boutros A., 1990) : cette série rétrospective comporte 63 phéochromocytomes opérés par des équipes anesthésiques variables avec des pratiques variables : environ la moitié des patients ne bénéficiait d'aucune préparation hypotensive mais même ceux ayant été préparés gardaient des chiffres systoliques franchement élevés avant l'intervention. Pourtant, l'instabilité hémodynamique peropératoire est différente entre les groupes de patients et la morbidité péri-opératoire similaire et minime. Ces deux dernières publications insistent sur le fait que la réduction de l'instabilité hémodynamique et de la morbidité opératoire relève avant tout des progrès du monitoring cardiovasculaire peropératoire et de la disponibilité en hypertenseurs et antiarythmiques puissants et d'action rapide.

Si la mortalité et la morbidité « lourdes » sont minimales et proches quel que soit le protocole publié, cela émane néanmoins toujours d'équipes expérimentées et qui prennent des précautions chez lesquels la disparité de

erratiques et qui concernent des patients chez lesquels le diagnostic de phéochromocytome a toujours été posé avant l'intervention !
La surveillance postopératoire au long terme est justifiée du fait d'un risque de récurrence parfois sur un mode métastatique du phéochromocytome et qui concerne environ 17 % des patients (Amar, 2005). En dehors du siège extrasurrénalien ou de la mise en évidence d'un syndrome de prédisposition génétique, il n'existe pas de facteur pronostique évident pour les formes sporadiques surrenaliennes. Le score histologique PASS a été récemment critiqué vis-à-vis de sa reproductibilité pour prédire le potentiel malin des phéochromocytomes (Wu et col., 2009).

En conclusion

Il n'existe aucune évidence fondée sur les preuves pour ce qui concerne la période périopératoire des patients porteurs de phéochromocytome. L'important est surtout de ne pas méconnaître les phéochromocytomes paucisymptomatiques et de pouvoir clairement faire la preuve de la nature de la tumeur avant de pratiquer une intervention chirurgicale (ce qui justifie la recommandation de la recherche du phéochromocytome devant tout incidentalome surrenalien). Aucun protocole spécifique de préparation ne peut être recommandé à ce jour, mais il est vraisemblable qu'une préparation « sur mesure » soit possible selon les cas. Il sera intéressant de dégager des facteurs pronostiques pour identifier plus particulièrement les patients méritant une préparation minutieuse. À l'heure actuelle, peu d'entre eux ont été publiés et ceux-ci sont parfois contradictoires. Enfin, en l'absence de consensus, il apparaît très important que la prise en charge des patients soit réalisée dans des centres experts que ce soit pour le bilan diagnostique, la préparation, l'anesthésie, le geste chirurgical et le suivi.

2010 : une classification TNM pour toutes les tumeurs endocrines
Jean-Yves Scoazec, service d'anatomie pathologique, Inserm U865, hôpital Edouard-Herriot, Lyon

La parution d'une révision de la classification TNM, véritable pierre angulaire en oncologie, est un événement suffisamment rare pour être souligné. La version actuelle, correspondant à la 6e édition, était en effet en application depuis 2002. 2010 marquera l'entrée en vigueur de la 7e édition.¹ Parmi les grandes nouveautés du cru 2010, figureront la première apparition d'une classification TNM des tumeurs neuroendocrines et une classification TNM des tumeurs de la corticosurrénale.

Pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas et des poumons, il est proposé d'utiliser la même classification que pour les carcinomes. Pour la peau, il est proposé une classification particulière pour le carcinome de Merkel. C'est pour le tube digestif que la classification est la plus originale. L'UICC distingue deux groupes de tumeurs : (a) les « carcinoïdes », c'est-à-dire les tumeurs bien différenciées ; (b) les tumeurs (peu différenciées) « à petites » et « à grandes cellules » (les critères de diagnostic de ces dernières demandent à être précisés). Pour les tumeurs peu différenciées, il est proposé de suivre la classification des carcinomes du même segment anatomique. Pour les carcinoïdes, une classification spécifique est proposée, en fonction du site anatomique. Cette classification reprend en partie les propositions faites par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS),^{2,3} mais s'en écarte nettement pour deux localisations, l'appendice et le pancréas, où les différences entre les classifications UICC et ENETS aboutissent à classer certaines tumeurs dans des catégories différentes. Des études comparatives seront nécessaires pour déterminer quelle classification a la plus grande pertinence clinique. Pour les tumeurs de la corticosurrénale, quatre stades T sont définis, en fonction de la taille (le seuil étant à 5 cm entre T1 et T2) et du degré d'extension locale. Il faut se réjouir que les tumeurs endocrines bénéficient, enfin, d'une classification TNM même si l'on peut regretter que son élaboration n'ait pas été plus consensuelle...

1. Sobin LH, Gospodarowicz MA, Wittekind C. « TNM classification of malignant tumors, 7th edition ». Heidelberg : Springer, 2009.

2. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, *et al.* TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006 ; 449 (4) : 395-401.

3. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, *et al.* TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007 ; 451 (4) : 757-62.

Comment diagnostiquer tôt la néoplasie endocrinienne multiple de type 2B (NEM 2B) ?

Sandrine Laboureaux-Souares et Vincent Rohmer, service d'endocrinologie, CHU Angers

La NEM 2B ou syndrome de Gorlin est une maladie rare, héréditaire autosomique dominante, secondaire à une mutation du proto oncogène RET. Dans 95 % des cas, la mutation intéresse l'exon 16 (mutation M918T), plus rarement il s'agit de la mutation A883F (2-3 % des cas), ou encore de doubles mutations V804M-Y806C avec un phénotype comparable à la NEM 2B ou plus discuté pour V804M-E805K, V804M-V778I, V804M-R844L ou V804M-S904C. Dans 90 % des cas, la mutation survient de novo.¹ Le diagnostic est donc rarement le fait d'une enquête familiale, mais de l'association de signes cliniques et/ou de pathologies évocatrices.

Certains éléments peuvent conduire au diagnostic précocement. La grossesse et l'accouchement se passent normalement. Dès le plus jeune âge, les enfants n'ont souvent pas de larmes, les yeux sont secs et les conjonctivites fréquentes. Ils présentent une constipation, une difficulté à la succion, des troubles de la croissance, des flatulences, des anomalies des pieds, une hyperlaxité articulaire, des neuromes buccaux. Les yeux secs et la constipation sont retrouvés dans 50 % des cas chez ces nourrissons, dans une étude rétrospective¹ et doivent donc alerter le médecin. Les autres signes cliniques (neuromes muqueux, lèvres épaisses) apparaissent plus tard (à partir de 3-6 ans).¹ Certains patients ne présentent qu'une diarrhée, mais décrivent un épisode de constipation dans l'enfance. La symptomatologie digestive est due aux neuromes intestinaux. La ganglioneuromatose digestive se traduit par une constipation sur mégacolon et une diarrhée intermittente, constituant un pseudo-syndrome d'Hirschsprung. Il peut survenir des douleurs abdominales, des obstructions, un iléus, une appendicite² pouvant conduire à des interventions chirurgicales.

Le faciès caractéristiques des NEM 2B apparaît plus tardivement : lèvres épaisses, visage allongé, silhouette longiligne (« marfanoidé ») et hyperlaxité ligamentaire, neuromes muqueux intéressants les conjonctives, la langue, les lèvres, la cavité buccale, épaississement des nerfs cornéens (lampe à fente), anomalies squelettiques (cyphoscoliose, pied-bot, pied creux, laxité des articulations). À ces signes s'associent carcinome médullaire thyroïdien

(dans 90 % des cas) et phéochromocytome (dans 45 à 50 % des cas) (Tableau).

Le pronostic vital est conditionné par la présence du carcinome médullaire thyroïdien (CMT) et son traitement. Le diagnostic précoce de NEM 2B, confirmé par la génétique, conduit à proposer une thyroïdectomie prophylactique avant l'âge de 6 mois, seul moyen d'espérer la guérison du CMT dont la forme est ici particulièrement agressive, bien que dans certains cas, le CMT soit présent dès les premières semaines de vie.³ Le pronostic est plus sombre lorsque la découverte d'un CMT symptomatique conduit au diagnostic de NEM 2B, ce qui représente malheureusement le cas le plus fréquent vu la rareté des formes familiales qui seules permettent un dépistage précoce grâce à l'enquête génétique. Pour les patients non guéris du CMT par la chirurgie, la survie dépend de l'âge au diagnostic, significativement meilleure pour les enfants opérés après 12 ans.⁴ Dans près de la moitié des cas, un phéochromocytome unilatéral, puis bilatéral, ou bilatéral d'emblée survient dans le suivi ou est d'emblée présent dès le diagnostic. Il devra être dépisté et traité.

La faible fréquence de cette maladie dont le pronostic est sévère n'autorise pas un dépistage systématique dans la population générale. Les troubles digestifs dans la petite enfance et probablement la sécheresse oculaire doivent faire évoquer le diagnostic de NEM2B chez les enfants, au plus tôt, avant l'apparition d'un CMT.

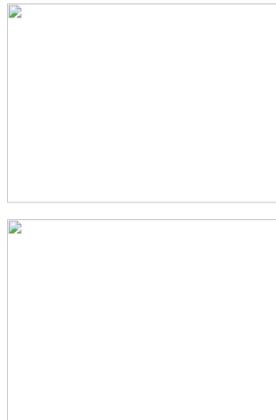


Figure 1 – Chronologie d'apparition des signes cliniques caractéristiques des NEM2B1

Extrait de l'article de : Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, *et al.* Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in NEM 2B : an exploratory analysis. *Surgery* 2008 ; 144 : 1044-51, avec l'autorisation des Editions Elsevier.

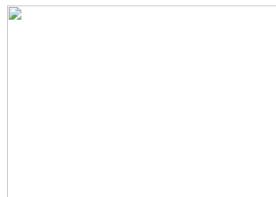


Figure 2 – Chronologie d'apparition des signes cliniques caractéristiques des NEM2B1

Extrait de l'article de : Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, *et al.* Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in NEM 2B : an exploratory analysis. *Surgery* 2008 ; 144 : 1044-51, avec l'autorisation des Editions Elsevier.

1. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, *et al.* Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in NEM 2B : an exploratory analysis. *Surgery* 2008 ; 144 : 1044-51.

2. Erdogan MF, Gulec B, Gursoy A, Pekcan M, Azal O, Gunhan O, *et al.* Multiple endocrine neoplasia 2B presenting with pseudo-Hirschsprung's disease. *J Natl Med Assoc* 2006 ; 98 (5) : 783-5.

3. Unruh A, Fitze G, Jänig U, Bielack S, Lochbühler H, Coerd W. Medullary thyroid carcinoma in a 3 month old male with multiples endocrines neoplasia 2B and symptoms of pseudo-hirschsprung disease : a case report. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 1623-6.

4. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss C-L, Ukkat J, Sekulla C, Brauckhoff K, *et al.* Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation : clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004 ; 28 : 1305-11.

5. Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC, Signorini PS, Valente FOF, Oliveira MN, *et al.* Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B : a challenge for physicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008 ; 52(8):1393-998.

La Lettre du GTE

Présidente du GTE Françoise Borson Chazot	Frédérique Savagner Jean-Yves Scoazec Antoine Tabarin
Rédacteur en chef Régis Cohen	Directeur de la publication Yveline Postel-Vinay
Comité scientifique Pierre Goudet	Éditions Imothep Médecine Sciences
Sandrine Laboureau-Soares	© SFE – GTE Décembre 2009

Vous recevez cette newsletter car vous vous êtes inscrit sur le site de la SFE .Si vous ne voulez plus recevoir cette newsletter cliquez sur le lien suivant [Désinscription](#). Conformément à la loi Informatique et Libertés du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant qui peut s'exercer par courrier à : SFE 88, rue de la Roquette - 75011 - Courriel : sfesecret@wanadoo.fr

Contactez-nous