



Brochure d'information

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2

(NEM 2)

Brochure rédigée par
Le Dr Régis Cohen (Endocrinologue, Bobigny) et le Dr Arnaud Murat
(Endocrinologue, Nantes)

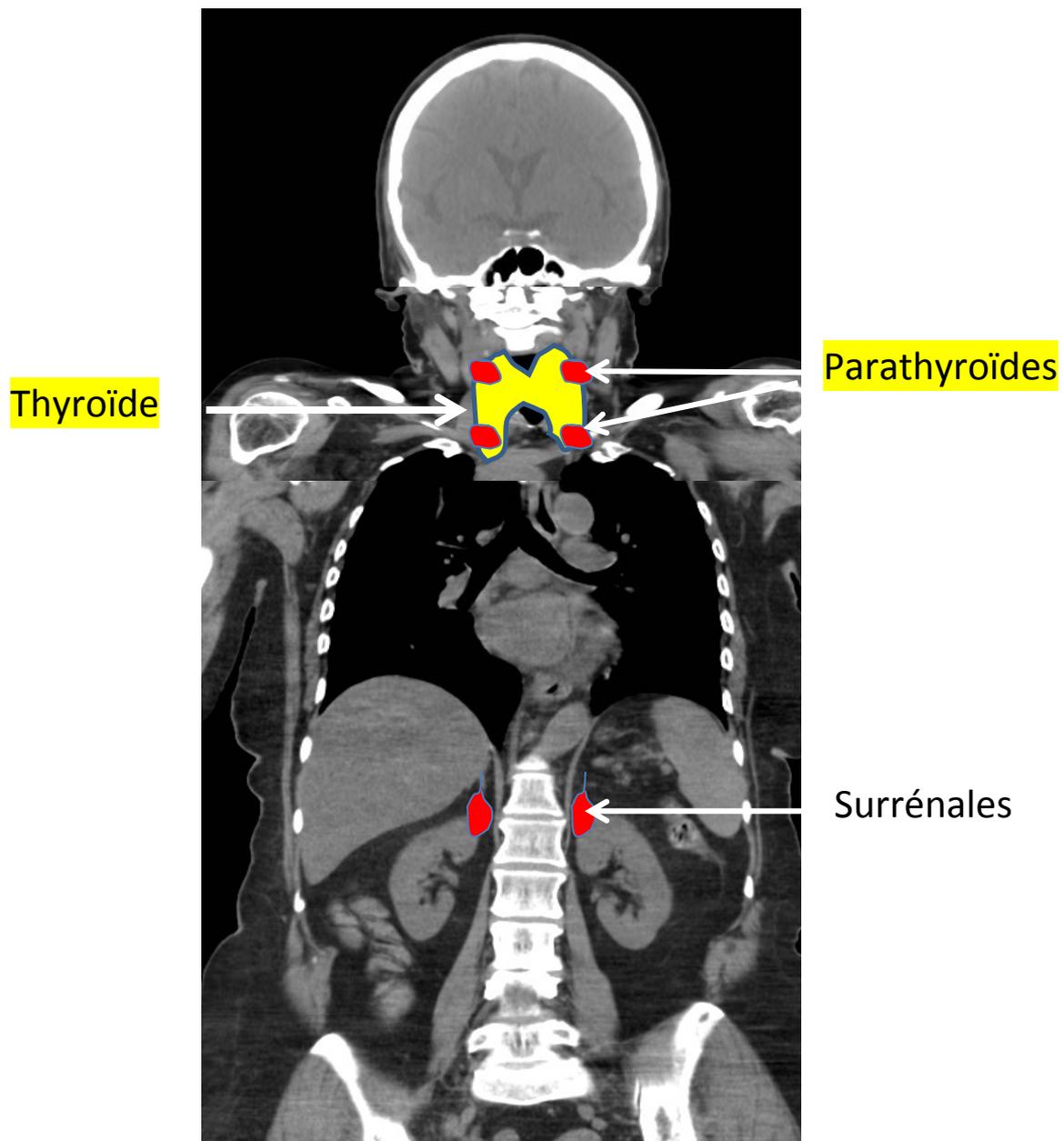
Avec la contribution
Pr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (Médecin Généticienne, Paris)
Pr Benoît Dupas (Radiologue, Nantes)
Dr Khadija Lahlou-Laforêt (Psychiatre, Paris)
Dr Delphine Vezzosi (Endocrinologue, Toulouse)
Pr Patricia Niccoli-Sire (Endocrinologue, Marseille)
Pr Françoise Borson Chazot (Endocrinologue, Lyon)
Pr Guillaume Cadiot (Gastro-entérologue, Reims)
Dr Gérard Chabrier (Endocrinologue, Strasbourg)
Pr Bruno Carnaille (Chirurgien, Lille)
Mademoiselle Charlotte Cohen (Etudiante en Médecine, Bobigny)
NEM France-Association de Malades de Néoplasie Endocriniennes Multiples
Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines

Table des matières

Question 1 : qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ?.....	4
QUESTION 2 : comment l'atteinte des différentes glandes s'exprime-t-elle ?.....	5
Question 3 : quelle est la fréquence des différentes atteintes ?.....	6
Question 4: Quels sont les traitements des différentes atteintes ?.....	7
Question 5 : existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la maladie ?.....	7
Question 6 : la NEM2 est-elle une maladie familiale ?.....	8
Question 7 : la NEM2 est-elle une maladie génétique ?	8
Question 8 : comment la maladie se transmet-elle ?	9
Question 9 : quels sont les intérêts du diagnostic génétique ?.....	9
Question 10 : s'il s'avère que je suis porteur d'une mutation du gène RET, quel est mon risque de développer une lésion ?	10
Question 11 : selon que je suis porteur ou non porteur d'une mutation du gène RET, quels sont les risques pour mes enfants ?	10
LEXIQUE pour les mots surlignés en jaune	11

Question 1 : qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ?

Pour répondre à cette question, il faut d'abord connaître la définition d'une **glande endocrine**. Il s'agit d'un organe fabriquant une substance appelée **hormone** qui passe dans le sang et agit à distance. Lorsque l'atteinte d'une ou plusieurs glandes particulières survient, notamment chez le sujet jeune, une **néoplasie endocrinienne multiple** ou NEM doit être suspectée.



La NEM de type 2 (ou NEM2) est une maladie héréditaire qui peut se manifester par le développement de tumeurs pouvant atteindre 3 glandes endocrines : la

thyroïde (située dans le cou sous la pomme d'Adam), les **parathyroïdes** (situées dans le cou derrière la thyroïde), et les surrénales (situées au dessus des reins).

Les tumeurs des parathyroïdes (responsables d'une **hyperparathyroïdie primitive**) et des surrénales (appelées **phéochromocytomes**) sont bénignes. Par contre, la possibilité de survenue d'une **hyperplasie des cellules C** puis d'un **cancer** de la thyroïde (appelée **cancer médullaire de la thyroïde**) justifie le diagnostic précoce de la maladie et la mise en place de stratégies de prévention chez les sujets à risque.

Alors que l'atteinte d'une seule de ces 3 glandes endocrines est banale dans la population générale, la NEM2 est une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 30 000 et qui est provoquée par une anomalie du **gène RET**

QUESTION 2 : comment l'atteinte des différentes glandes s'exprime-t-elle ?

L'atteinte thyroïdienne :

La **thyroïde** possède des cellules, appelées "**cellules C**", qui sont habituellement très peu nombreuses et qui sécrètent de la **calcitonine**. Chez les patients atteints de NEM2, il se produit d'abord une augmentation anormale du nombre de cellules (ou **hyperplasie des cellules C**). Cette **hyperplasie** peut progressivement conduire à l'apparition d'un **cancer médullaire de la thyroïde**.

Chez les patients qui ne sont pas connus pour être atteints d'une NEM2, l'atteinte thyroïdienne est souvent diagnostiquée au stade de **cancer médullaire de la thyroïde**, habituellement révélé par la découverte d'un **nodule** dans la thyroïde et/ou d'un taux élevé de **calcitonine** dans le sang. Ce n'est que très rarement et tardivement, lorsque le taux de calcitonine est extrêmement élevé, que peuvent apparaître des symptômes comme une **diarrhée** ou des **bouffées de chaleur**.

L'atteinte des glandes parathyroïdes :

Les glandes **parathyroïdes** sécrètent dans le sang une hormone, appelée **parathormone**, qui contribue au maintien d'un taux normal de calcium dans le sang (**calcémie**). Chez certaines personnes atteintes de NEM2, une ou les quatre glandes **parathyroïdes** vont augmenter de volume, devenir hyperactives et sécréter trop de

parathormone. On parle d'**hyperparathyroïdie**. Ceci entraîne une élévation de la calcémie (**hypercalcémie**). Cette élévation du calcium sanguin peut entraîner une élévation du calcium urinaire et la formation de **calculs rénaux**. Cela peut aussi conduire à une diminution du contenu de l'os en calcium (ostéoporose).

Si l'**hypercalcémie** est modérée, elle ne provoque aucun symptôme. Lorsqu'elle est plus importante, l'**hypercalcémie** peut entraîner des symptômes à type de fatigue, de douleurs musculaires et osseuses, de constipation, de **colique néphrétique** (= douleurs en rapport avec des **calculs rénaux**)... Il ne faut cependant pas attendre ces symptômes pour faire le diagnostic de l'**hyperparathyroïdie**.

Le diagnostic est fait en dosant dans le sang les taux de **calcium** et de **parathormone** qui sont alors augmentés.

L'atteinte des surrénales :

Les **surrénales** fabriquent différentes **hormones** dont les «**catécholamines**» (en particulier l'adrénaline). Chez certaines personnes atteintes de NEM 2, les cellules fabriquant les **catécholamines** prolifèrent, ce qui aboutit à la formation d'une tumeur bénigne appelée «**phéochromocytome**», localisée dans l'une ou les deux surrénales.

Les **phéochromocytomes** se traduisent souvent par une augmentation de la tension artérielle, parfois des maux de tête et des sueurs. Mais souvent il n'y a aucun symptôme. Le **diagnostic** est fait en dosant les **catécholamines** dans les urines (et le sang) et par une **imagerie** des **surrénales** (scanner, IRM, scintigraphie).

Question 3 : quelle est la fréquence des différentes atteintes ?

Le **cancer médullaire de la thyroïde** survient chez la quasi-totalité des patients porteurs d'une NEM2. L'âge de survenue de ce **cancer** varie en fonction du type d'**anomalie génétique** (ou **mutation**) du gène *RET*.

Par contre, les autres atteintes endocriniennes (**surrénales** ou **parathyroïdiennes**) ne se développent pas chez tous les patients présentant une NEM 2. Leur fréquence dépend beaucoup de la **mutation génétique** impliquée.

Question 4: Quels sont les traitements des différentes atteintes ?

Le cancer médullaire de la thyroïde

Dans tous les cas, la thyroïde est enlevée chirurgicalement dans sa totalité : on parle de « **thyroïdectomie totale** ». Dans la plupart des cas, on enlève aussi les **ganglions** de la région thyroïdienne (**curage ganglionnaire**). Dans plus de la moitié des cas, les personnes sont guéries après ce traitement. Cependant, une surveillance au long cours du taux de **calcitonine** dans le sang est en général proposée afin de détecter une éventuelle récurrence de la maladie.

Lorsque le cancer a diffusé avant la chirurgie et a atteint les **ganglions**, les os ou le foie, des traitements complémentaires par **radiothérapie** ou **chimiothérapie** (**intraveineuse** ou orale) peuvent être proposés. Une nouvelle opération est parfois nécessaire si la première chirurgie n'a pas été complète.

L'hyperparathyroïdie

Lorsque l'on estime que le niveau trop élevé de **calcium** sanguin nécessite un traitement, celui-ci est chirurgical. En général, on enlève la **parathyroïde** malade et on explore les autres car il peut exister des atteintes des 4 **parathyroïdes**. Même après chirurgie, la surveillance de la **calcémie** est maintenue afin de vérifier qu'il n'y a pas de récurrence sur du **tissu parathyroïdien** laissé en place.

Le phéochromocytome

Le traitement du **phéochromocytome** est chirurgical. Cette chirurgie est réalisée après une préparation médicale afin d'éviter les poussées tensionnelles pendant l'intervention. Dans le cas où un **phéochromocytome** et un **cancer thyroïdien** seraient diagnostiqués en même temps, les médecins proposent en règle générale d'opérer le **phéochromocytome** en premier, avant de pratiquer la chirurgie de la **thyroïde**

Question 5 : existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la maladie ?

Oui, il est possible de prévenir l'apparition d'un **cancer médullaire de la thyroïde** en enlevant chirurgicalement la thyroïde (**thyroïdectomie prophylactique**). Après la

thyroïdectomie, le patient devra prendre des **hormones thyroïdiennes** par voie orale au long cours.

Par contre, il n'existe pas de **traitement préventif** pour l'atteinte **surrénalienne** ou **parathyroïdienne**. Dans la mesure où ces deux atteintes ne sont pas constantes et que les **tumeurs** sont **bénignes**, **l'ablation chirurgicale** préventive de ces glandes **endocrines** n'est pas recommandée.

Question 6 : la NEM2 est-elle une maladie familiale ?

Oui, il s'agit d'une **maladie génétiquement** déterminée, mais cette maladie peut avoir une présentation d'emblée familiale ou une présentation apparemment **sporadique**.

La *présentation* est **familiale** lorsque le **diagnostic** de NEM2 est porté chez un patient ayant au moins un apparenté atteint de l'une des trois **tumeurs endocrines** caractéristiques de la maladie.

La *présentation* est **sporadique** lorsque le diagnostic de NEM2 est porté chez un patient n'ayant pas d'apparenté connu comme étant touché par la maladie (enquête familiale négative).

Que la présentation soit apparemment **sporadique** ou **familiale**, le patient pourra transmettre la maladie à sa descendance. Le mode de présentation de la maladie ne modifie donc pas la prise en charge des différentes atteintes, ni la prise en charge de l'ensemble de la famille.

Question 7 : la NEM2 est-elle une maladie génétique ?

Oui, il s'agit bien d'une **maladie génétique**. Cela signifie que, dans le **patrimoine génétique** (appelé ADN) de la personne atteinte, il existe une anomalie génétique (appelée mutation) sur le gène RET. La mutation responsable de la maladie chez un patient peut être identifiée, dans la plupart des cas, par le *test génétique* qui pourra être effectué à partir d'une prise de sang.

Question 8 : comment la maladie se transmet-elle ?

Elle se transmet selon le *mode autosomique dominant*, ce qui veut dire qu'un sujet porteur d'une mutation du gène RET a un risque sur deux (50 %) de la transmettre à ses descendants. La maladie se transmet indépendamment du sexe. Un sujet présente un risque de développer la maladie si la mutation du gène RET identifiée dans sa famille est présente dans son programme génétique (génomique).

Question 9 : quels sont les intérêts du diagnostic génétique ?

Si une mutation du gène RET est retrouvée lors du test génétique, cela permettra de poser le diagnostic de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) de façon certaine. Ainsi la certitude que l'atteinte d'une glande endocrine est bien en rapport avec une NEM2 permettra d'améliorer la prise en charge globale de la maladie et sa surveillance par un dépistage régulier d'éventuelles autres atteintes endocriniennes. L'identification d'une mutation du gène RET chez un patient permettra aussi de proposer un test génétique de dépistage à ses apparentés du premier degré (parents, frères, sœurs, enfants). Les apparentés qui seront identifiés comme étant porteurs de la mutation familiale par le test génétique développeront la maladie et pourront, même s'ils ne présentent aucun symptôme, bénéficier d'exams permettant de dépister de petites tumeurs.

Par contre, pour les sujets qui seront identifiés comme étant non porteurs de la mutation familiale par le test génétique, la surveillance sera inutile.

Dans les centres spécialisés, répartis dans toute la France, une lettre d'information aux apparentés sera remise au patient qu'il pourra communiquer à ses apparentés pour les inciter à se rendre dans une consultation d'oncogénétique qui s'inscrit dans le cadre d'un réseau agréé. S'ils le souhaitent, ils pourront rencontrer un médecin spécialiste et/ou un généticien mais aussi un psychologue ou un psychiatre. En effet, le diagnostic génétique peut induire des répercussions psychologiques si l'annonce du résultat n'a pas été suffisamment préparée.

Question 10 : s'il s'avère que je suis porteur d'une mutation du gène RET, quel est mon risque de développer une lésion ?

Le risque de développer un **cancer médullaire de la thyroïde** est quasi-certain pour les porteurs de la **mutation** du **gène RET**, mais selon le type de **mutation**, l'âge de survenue peut différer. Le principe étant d'intervenir avant que le **cancer** ne se développe, il est probable que votre médecin vous propose la réalisation d'une **thyroïdectomie prophylactique** et une surveillance des **surrénales** et des **parathyroïdes**.

Question 11 : selon que je suis porteur ou non porteur d'une mutation du gène RET, quels sont les risques pour mes enfants ?

Si vous êtes porteur d'une **mutation RET**, le risque que chacun de vos enfants soit atteint, est de 50 %. La maladie pouvant débuter dans l'enfance, vos enfants pourront bénéficier d'un **test génétique de dépistage**. Si vos enfants sont mineurs, vous pourrez vous adresser avec votre conjoint à une **consultation multidisciplinaire** spécialisée d'**oncogénétique** pour demander la réalisation du **test génétique** de la NEM2 pour vos enfants. S'ils sont majeurs, ils pourront faire seuls cette démarche. Si le test est positif une **thyroïdectomie prophylactique** et une surveillance leur seront proposées.

Si vous n'êtes pas porteur de la **mutation RET**, vos enfants n'ont pas plus de risque que celui qui existe dans la population générale de développer une atteinte de telle ou telle **glande endocrine**.

LEXIQUE

Ablation chirurgicale : opération consistant à enlever un organe ou un ensemble de tissus par voie chirurgicale.

ADN : abréviation de acide désoxyribonucléique : acide nucléique caractéristique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice et formés chacun d'une succession de nucléotides. Porteur de l'information génétique, l'A.D.N. assure le contrôle de l'activité des cellules.

Anomalie génétique : relatif à l'hérédité, aux gènes.

Autosomique : relatif à un chromosome dont les informations génétiques n'interviennent pas dans la détermination du sexe, par opposition aux chromosomes sexuels (X et Y).

Bénignes : caractérise une lésion non cancéreuse, localisée et n'entraînant aucune dissémination de métastases dans les tissus voisins (par opposition à malin).

Bouffées de chaleur : poussée brusque et fugitive d'une sensation de chaleur

Calcémie : taux de calcium contenu dans le sang.

Calcitonine : hormone de la glande thyroïde qui abaisse la concentration sanguine du calcium et empêche le calcium osseux de retourner vers le sang.

Calcium : élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, où il est indispensable à la solidité osseuse et au fonctionnement des cellules musculaires et nerveuses.

Calculs rénaux : concrétion pierreuse qui se forme par précipitation de certains composants (calcium,..) de l'urine. (on appelle lithiase le processus de formation des calculs.)

Cancer : ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases.

Cancer médullaire de la thyroïde : cancer de la glande thyroïde développé aux dépens des cellules C de cette glande, qui sécrètent la calcitonine.

Catécholamines : médiateur chimique élaboré dans les terminaisons synaptiques du système nerveux végétatif et dans certains groupes de neurones du système nerveux central, et qui véhicule le message nerveux jusqu'aux récepteurs postsynaptiques spécifiques.

Cellules C : cellules présentes dans la thyroïde responsable de la fabrication de la calcitonine

Chimiothérapie : méthode de traitement des maladies par des substances chimiques.

Colique néphrétique : douleur spasmodique liée à la distension des voies urinaires, le plus souvent en raison de calculs.

Constipation : rareté ou difficulté de l'évacuation des matières fécales.

Curage ganglionnaire : intervention chirurgicale qui consiste à se enlever des ganglions lymphatiques.

Dépistage : ensemble d'examens et de tests effectués au sein d'une population apparemment saine afin de dépister une affection latente à un stade précoce.

Diagnostic : temps de l'acte médical permettant d'identifier la nature et la cause de l'affection dont un patient est atteint.

Diarrhée : émission trop fréquente de selles liquides ou pâteuses, due à un défaut de réabsorption de l'eau par l'intestin.

Endocrinienne (ou endocrine) (ou glande endocrine) : se dit des sécrétions (hormones) qui passent directement dans la circulation sanguine ainsi que des organes et des tissus qui produisent ces sécrétions

Familiale : se dit d'un caractère, d'une maladie qui s'observe chez plusieurs membres d'une même famille. (En général, le caractère familial d'une affection traduit son origine génétique.)

Ganglion : petit renflement arrondi ou fusiforme, présent en certains points des vaisseaux lymphatiques (ganglion lymphatique). Les ganglions peuvent être le siège de métastases (métastases ganglionnaires).

Gène : segment d'A.D.N. conditionnant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.

Généticien : spécialiste de la génétique.

Génome : ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'A.D.N., d'une cellule.

Hormone : substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement.

Hormones thyroïdiennes : hormones fabriquées par la thyroïde FT4 et FT3.

Hypercalcémie : augmentation anormale de la calcémie (taux de calcium dans le sang), au-dessus de 2,6 millimoles, soit 104 milligrammes par litre.

Hyperparathyoïdie : affection caractérisée par un excès de sécrétion de parathormone (hormone augmentant le taux sanguin de calcium en favorisant l'absorption intestinale de celui-ci) par une ou plusieurs glandes parathyroïdes.

Hyperplasie : augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

Imagerie : technique permettant d'obtenir des images à partir de différents types de rayonnements .

Intraveineuse voie d'administration dans une veine.

IRM: abréviation de imagerie par résonance magnétique.

Maladie génétique : maladie liée à une anomalie génétique

Multidisciplinaire : qui concerne plusieurs disciplines, domaines d'étude.

Mutation : modification de la séquence d'un génome. Elle peut être transmise aux descendants si elle touche le matériel génétique germinal.

Néoplasie : tissu nouvellement formé d'une tumeur bénigne ou maligne (cancer).

Nodule : lésion bien délimitée, de forme approximativement sphérique et palpable.

Oncogénétique : étude des tumeurs d'origine génétique, en particulier des tumeurs malignes. (Dans ce dernier cas, cancérologie)

Parathormone : hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, qui assure la régulation de la répartition du calcium et du phosphore dans l'organisme.

Parathyroïde : glandes endocrines situées derrière la thyroïde, qui sécrètent la parathormone. Il y en a 4.

Patrimoine génétique : bien génétique qu'on tient par héritage de ses ascendants.

Phéochromocytome : tumeur, le plus souvent bénigne, développée dans la glande médullosurrénale ou, plus rarement, dans la chaîne paraganglionnaire sympathique (le long de l'aorte abdominale), et sécrétant des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) responsables d'une hypertension artérielle sévère et de troubles du rythme cardiaque.

Poussée tensionnelle : augmentation anormale de la pression artérielle.

Radiothérapie : méthode de traitement fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants et plus spécialement des rayons X.

Risque : probabilité qu'un événement considéré comme un mal ou un dommage apparaisse.

Scanner : appareil d'imagerie médicale composé d'un système de tomographie (qui donne des images en coupe d'un organe) et d'un ordinateur et qui effectue des analyses de densité radiologique point par point pour reconstituer ces images en coupes fines.

Scintigraphie : méthode diagnostique permettant d'obtenir une image en présentant une surface photosensible devant un organe après injection dans l'organisme d'une substance radioactive se fixant électivement dans cet organe. La thyroïde a été l'un des premiers organes complètement étudiés grâce à cette technique. On utilise l'iode 131 ou, chez l'enfant, l'iode 132. On pratique également des scintigraphies osseuse, rénale, hépatique et myocardique.

Sporadique : qualifie ce qui touche seulement quelques individus au sein d'une population, cas par cas, sans qu'il se forme une chaîne de transmission continue.

Surrénale : glande endocrine paire située au-dessus du rein, et comportant la corticosurrénale et la médullosurrénale.

Symptôme : phénomène subjectif qui traduit les états morbides et qui est lié aux troubles fonctionnels ou lésionnels qui le déterminent.

Tension artérielle: correspond à la pression du sang dans les artères.

Test génétique : analyse du génome, généralement ciblée sur un gène particulier.

Thyroïde : glande endocrine située à la base de la face antérieure du cou, responsable de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, sous le contrôle de l'hypophyse.

Thyroïdectomie prophylactique : ablation chirurgicale de tout ou partie de la glande thyroïde mise en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.

Thyroïdectomie totale : Ablation chirurgicale de toute la glande thyroïde.

Tissu : ensemble homogène de cellules vivantes ou de fibres, nettement délimité, exerçant une fonction définie et souvent étendu en nappes.

Traitement préventif/prophylactique : ensemble des méthodes employées pour prévenir une maladie avant son apparition et tenter de la guérir.

Tumeur : processus pathologique où la prolifération exagérée des cellules aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et a tendance à s'accroître.