

La NEM de type 2 est une maladie héréditaire qui peut se manifester par des tumeurs pouvant atteindre 3 glandes endocrines : la thyroïde, la partie centrale des glandes surrénales (médullosurrénale) et les glandes parathyroïdes. Elle est provoquée par une anomalie du gène RET.

Les tumeurs des parathyroïdes (responsables d'une hyperparathyroïdie primitive) sont bénignes. Les tumeurs de la médullosurrénale (phéochromocytome) sont souvent bénignes. Par contre, les tumeurs thyroïdiennes sont malignes : c'est le cancer médullaire de la thyroïde. Celui-ci peut être intercepté à un stade précoce voire pré-cancéreux ce qui justifie la réalisation d'enquête génétique et familiales 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 est banale dans la population générale, la NEM2 est une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 30 000 (*chiffre d'après Réseau RENATEN 2012*).

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 atteintes surrénales ou parathyroïdiennes ne se développent pas chez tous les patients présentant une NEM 2. Leur fréquence dépend du type d'anomalie du gène RET.

Symptômes et diagnostic

Thyroïde

Le cancer médullaire thyroïdien est développé à partir d'une variété particulière de cellules thyroïdiennes : les cellules « C » qui sécrètent de la calcitonine. Chez les patients qui ne sont pas connus pour être atteints d'une NEM2, l'atteinte thyroïdienne est souvent diagnostiquée au stade de cancer et révélé par la découverte d'un nodule dans la thyroïde et/ou d'un taux élevé de calcitonine dans le sang. Lorsque le taux de calcitonine est extrêmement élevé, peuvent apparaître des symptômes comme une diarrhée ou des bouffées de chaleur.

Chez les patients atteints de NEM2, il se produit en premier une augmentation du nombre de cellules C avant d'arriver au stade de cancer. L'ablation de la thyroïde à ce stade précoce dit « d'hyperplasie » peut prévenir l'apparition du cancer.

Surrénales

La partie centrale de la surrénale (médullosurrénale) produit des hormones appelées «catécholamines» (noradrénaline et adrénaline). Chez certaines personnes atteintes de NEM 2, une tumeur se développe à partir de ces cellules c'est le «phéochromocytome » ou paragangliome surrénalien. Il peut se développer à partir d'une ou des deux surrénales. Il s'agit le plus souvent de tumeurs bénignes mais des cas de cancer ont été décrits.

Les phéochromocytomes se traduisent souvent par une augmentation de la tension artérielle, associés à des maux de tête et des sueurs mais pendant longtemps, il n'y a aucun symptôme.

Le diagnostic est fait en dosant dans les urines et le sang les métanéphrines produites par le «phéochromocytome » et par une imagerie des surrénales (scanner, Imagerie par résonance magnétique [IRM], scintigraphie à la méta-iodoben- zylguanidine [MIBG] ou PET Scan au FDG).

Parathyroïdes

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 plusieurs glandes parathyroïdes vont augmenter de volume, devenir hyperactives et entraîner une hyperparathyroïdie avec une élévation du calcium dans le sang et dans les urines pouvant conduire à des calculs rénaux et à une diminution du contenu de l'os en calcium (ostéoporose).

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

Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou NEM2

Traitements

Le cancer médullaire de la thyroïde

La thyroïde doit être enlevée chirurgicalement dans sa totalité ainsi que les ganglions de la région thyroïdienne (thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire). La chirurgie de ce cancer est donc bien particulière ce qui implique d'en faire le diagnostic au départ et d'avoir recours à un chirurgien expert. Au décours de la thyroïdectomie, le patient devra prendre des hormones thyroïdiennes par voie orale au long cours et parfois de la vitamine D et du calcium en cas de blessure des glandes parathyroïdes.

Lorsque le cancer a diffusé et est responsable de métastases, on peut proposer des traitements loco-régionaux (chirurgie, radiothérapie, radiofréquence etc.). Des chimiothérapies (intraveineuse ou orale) ou traitements par de nouveaux médicaments (inhibiteurs de tyrosine-kinases) peuvent être proposés en cas de maladie évolutive. Des essais thérapeutiques avec de nouveaux médicaments sont en cours.

Même en cas de guérison apparente, une surveillance au long cours du taux de calcitonine dans le sang est nécessaire afin de détecter une éventuelle récurrence de la maladie.

L'hyperparathyroïdie

En général, on enlève la parathyroïde malade et on explore les autres car il peut exister des atteintes des 4 glandes parathyroïdes. Même après chirurgie, la surveillance de la calcémie (taux de calcium dans le sang) 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 doit être réalisée par une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée et très spécialisée (équipes présentes au CHU de Bordeaux) car des poussées de tension artérielle peuvent survenir pendant l'intervention.

Pour en savoir plus

Haute Autorité de Santé

www.has-sante.fr

Plateforme information de l'Institut National du Cancer (INCa)

www.e-cancer.fr/cancer-info

Ligue nationale contre le cancer

www.ligue-cancer.net

SF d'endocrinologie

www.sfendocrino.org

Site du Réseau Renaten sur www.sfendocrino.org

NEM2 et atteinte familiale

Au CHU de Bordeaux

Les centres experts dans la NEM de type 2 sont regroupés au sein d'un réseau national validé par l'INCa et appelé RENATEN. Le CHU de Bordeaux et son service d'endocrinologie sont les référents de la région Aquitaine pour ce réseau.

La NEM 2 est une maladie génétiquement déterminée et un patient pourra transmettre la maladie à sa descendance. L'anomalie génétique appelée mutation du gène RET responsable de la maladie peut être identifiée par un test génétique à partir d'une prise de sang. Un sujet porteur d'une mutation du gène RET a un risque sur deux (50 %) de la transmettre à ses descendants.

Si une mutation du gène RET est retrouvée lors du test génétique, cela permettra de poser le diagnostic de NEM2 de façon certaine. L'identification d'une mutation du gène RET chez un patient permettra :

- de surveiller par un dépistage régulier les autres atteintes endocriniennes.
- de proposer un test génétique de dépistage aux parents, frères, sœurs et 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'examens permettant de dépister de petites tumeurs et les traiter efficacement de la manière la plus simple. En effet, le risque de développer un cancer médullaire de la thyroïde est constant pour les porteurs de la mutation du gène RET, mais selon le type de mutation, l'âge de survenue peut différer. On pourra donc enlever la glande thyroïde plus ou moins tôt dans la vie selon les résultats de l'analyse génétique et des bilans, idéalement avant que le cancer ne se développe.

La NEM 2 est donc une maladie rare et complexe car touchant plusieurs glandes endocrines avec des traitements variables et une composante génétique qui intervient de manière majeure dans la prise en charge de la maladie et des familles atteintes. Elle justifie donc le recours à des équipes pluridisciplinaires et expertes.



www.chu-bordeaux.fr