

GROUPE d'Etude des TUMEURS ENDOCRINES

G T E

**Cancer Médullaire de la Thyroïde
et
Néoplasies Endocriniennes
Multiples de type 2
(NEM2)**

**Livret de Recommandations
pour la Prise en Charge
Diagnostique et Thérapeutique**

**Elaboré par le Conseil Scientifique du GTE
Document coordonné par le Pr. Patricia NICCOLI-SIRE**

Edition Janvier 2006

GROUPE d'Etude des TUMEURS ENDOCRINES (G T E)

SOMMAIRE

Chapitre	Page
I CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROIDE (CMT) : CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC	3
II BILAN à PRATIQUER DEVANT UN CMT	5
III NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2 - CMT - Phéochromocytome - Hyperparathyroïdie	6
IV DOSAGE DE LA CALCITONINE TEST A LA PENTAGASTRINE	9
V ENQUETE FAMILIALE ANALYSE GENETIQUE	14
VI THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE	22
VII ANATOMO-PATHOLOGIE	29
VIII AUTRES TRAITEMENTS DU CMT	33
IX SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE des CMT/NEM2	36
ANNEXES	37

- **Références bibliographiques récentes**
- **Lettre d'information aux patients et de consentement pour inclusion dans le fichier NEM2 du GTE**
- **Lettre de consentement pour analyse génétique**
- **Liste des laboratoires réalisant l'analyse moléculaire du proto-oncogène RET**
- **Demande d'analyse par séquençage du gène RET entier**
- **Formulaire de recueil des données pour le fichier NEM2 du GTE**

CHAPITRE I

CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE (CMT)

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

CMT APPAREMMENT SPORADIQUE

Intérêt du dosage de calcitonine (CT) plasmatique préopératoire

Plusieurs travaux ont démontré l'intérêt du dosage systématique de la CT en pathologie nodulaire thyroïdienne : diagnostic du CMT à un stade précoce, le plus souvent de taille infracentrimétrique qui permet de réaliser une chirurgie d'emblée adaptée et complète d'où une guérison biologique obtenue dans plus de 70% des cas (*Niccoli et al, 1997 ; Mirailié et al, 2004 ; Karges et al. 2004*).

Le stade anatomoclinique et la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale étant des facteurs pronostiques, la répercussion de cette stratégie diagnostique sur le pronostic du CMT est évidente (*Kaserer et al, 1998 ; Elisei et al. 2004*). Il reste à évaluer le bénéfice coût/efficacité pour que ce dosage systématique figure dans des recommandations.

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES DU CMT

- La découverte d'une **hypercalcitoninémie** devant une pathologie **uni ou multinodulaire thyroïdienne** est actuellement la circonstance diagnostique la plus fréquente du CMT.
- **nodule thyroïdien**
en faveur d'un CMT : localisation médiolobaire, adénopathies associées (ou prévalentes) mais souvent nodule banal
- **flush, diarrhée (5% cas) : uniquement** pour des valeurs élevées de CT
- **cytoponction évocatrice**
- **histoire familiale de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2), de "cancer thyroïdien" et/ou de Phéochromocytome et/ou d'Hyperparathyroïdie (HPT)**

Plus rarement

- Métastase d'origine indéterminée : demander un immunomarquage pour la CT sur la pièce
- Elévation du taux d'ACE d'origine inexplicquée
- Syndrome de Cushing paranéoplasique
- Signes cliniques de NEM2b (*cf. Chap. III*) tels que morphologie marfanoïde, neuromatose lèvres et langue, pseudo-Hirschsprung
- Phéochromocytome uni- ou bilatéral
- HPT : sujets jeunes (< 40 ans), adénomes multiples, hyperplasie glandulaire +++

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION DE CMT

Dosage de la calcitonine (CT) indispensable pour confirmer le diagnostic

- CT EN BASE
- TEST PENTAGASTRINE (*Cf. Chap. IV*) si CT en base pathologique

Dès que le diagnostic est confirmé

- Dépistage des autres composantes d'une NEM2 (HPT, Phéochromocytome) (*Cf. Chap. III*)

DIAGNOSTIC PER OU POST-OPERATOIRE

Diagnostic per-opératoire sur examen extemporané

- Dosages per-opératoire plasmatiques de CT
- Conduite chirurgicale adaptée en 1^{ère} intention (*cf. Chap. VI*)
- Bilan de dépistage des autres composantes d'une NEM2 en post opératoire

Diagnostic post-opératoire

- Post-opératoire immédiat : dosages de CT pour une reprise chirurgicale précoce qui s'impose dès que l'histologie confirme le CMT si la CT reste élevée et si la chirurgie initiale était inadéquate (*Cf. chap. VI*).
- Dosage si possible de la CT sur des prélèvements effectués en pré-opératoire
- Bilan de dépistage des autres composantes d'une NEM2

CMT Familial connu

Le CMT est dans ce cas **dépisté** par **l'analyse génétique** de l'oncogène RET recherchant la mutation familiale (*cf. Chap. V*)

- Mutation **absente** : patient **indemne**
- Mutation **présente** : du fait de la pénétrance du CMT de 100%
 - **bilan lésionnel** à pratiquer : dosage de CT en base et test à la pentagastrine, dépistage des autres composantes d'une NEM2 (*cf. Chap. IV*).

CHAPITRE II

BILAN A PRATIQUER DEVANT UN CMT

1- BILAN D'EXTENSION DU CMT

En cas d'hypercalcitoninémie en base **au moins > 100 pg/ml (voire > 250 pg/ml)** puisque les examens morphologiques de localisation sont rarement contributifs en deçà de cette valeurs

(Yen et al. 2003)

Bilan à réaliser en pré-opératoire selon les modalités décrites en cas de maladie résiduelle (*cf. Chap. VI*)

2- RECHERCHE DE POLYENDOCRINOPATHIE

(Cf. Chap. III)

Rechercher :

- Phéochromocytome
- Hyperparathyroïdie
- Signes de NEM2B
- Notalgia

3- DISPOSITIONS À PRENDRE

- **Débuter une enquête familiale à partir du cas index :**
 - Commencer un arbre généalogique
 - - Prélever le patient (cas index) pour étude génétique (*modalités Chap. V*)
 - - Demander le consentement écrit (*cf. Annexe*) du malade pour inclusion dans le fichier GTE des données médicales, génétiques, biologiques et des données de l'enquête généalogique.

CHAPITRE III

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE type 2 (NEM2)

(pour revue : Modigliani, 1998a ; Conte-Devolx, Niccoli-Sire, 1999, Murat et al, 2000, Kebebew et al, 2000, Brandi et al, 2001)

NEM2B ou syndrome de Gorlin

Rare : 5% des NEM2

- **CMT**

forme particulièrement agressive du CMT (*Leboulleux et al, 2002*)

développement précoce en post natal, quasi constant à l'âge de 2 ans (*O'Riordain et al, 1994*)

mauvais pronostic, métastases possibles dès l'âge de deux ans et demi

- **Phéochromocytome**

présent dans 40-50% cas

bilatéral 70-80%

- **Dysmorphie**

syndrome de Marfan : aspect allongé des membres, cyphose, scoliose, hyperlaxité ligamentaire, amyotrophie diffuse ou localisée

- **Neuromes**

épaississement diffus ou nodulaire présent sur les lèvres, la langue, les paupières, le tissu sous-conjonctival

- **Ganglio-neuromatose digestive** (pseudo-syndrome de HIRSCHSPRUNG)

troubles digestifs : constipation, diarrhée, vomissements, difficultés d'alimentation, douleurs abdominales
symptomatologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital à la naissance

- **Hypertrophie des nerfs cornéens**

diagnostic par examen ophtalmologique à la lampe à fente

NEM2A ou SYNDROME de Sipple

60% des NEM2, grande variabilité inter et intra-familiale, pénétrance incomplète des affections autres que le CMT

- **CMT** : constant et présent dès le plus jeune âge : quasi constant avant l'âge de 10 ans (*Skinner et al, 2005*) voire dès l'âge de 2 ans en fonction du génotype (cf. supra)

- **Phéochromocytome**

présent dans 50% cas, rarement avant l'âge de 20 ans (plus jeune cas rapporté : 12 ans) (*N'Guyen et al, 2001*)

synchrone ou métachrone au CMT

bilatéral dans 80% cas d'emblée ou au décours de l'évolution : 6 à 10% des patients NEM2 développent un phéochromocytome controlatéral en moyenne 5,2 ans après le premier (*Machens et al, 2005a*), 50% des patients le développent après 10 ans (*Frank-Raue et al, 1996*).

La malignité est rare (4%)

asymptomatique dans 30% des cas, monosymptomatique dans 60% des cas

La présence d'un phéochromocytome est associée à un génotype particulier : 21% dans la NEM2A avec mutation dans les exons 10 et 11 (codon 634), 3% pour les mutations dans les exons 13-15 (*Machens et al, 2005a*).

- **Hyperparathyroïdie**

présente dans 20-30% cas, le plus souvent après l'âge de 10 ans

synchrone ou métachrone au CMT

asymptomatique dans 80% cas

L'HPT est significativement associée à un génotype particulier : mutation de RET dans l'exon 11 au codon 634 (*Eng et al, 1996 ; Schuffenecker et al, 1998*)

Du fait de leur caractère le plus souvent asymptomatique, ces deux atteintes sont à rechercher

BILAN DE DEPISTAGE D'UNE NEM2

A **rechercher systématiquement** en **préopératoire du CMT**, quelque soit le type de mutation de RET et de manière **annuelle** dans la **surveillance** au long cours d'un CMT.

Phéochromocytome

- **recherche clinique** :

- signes isolés ou associés : HTA, hypotension orthostatique, tachycardie, céphalées, malaises, sueurs

- **recherche biologique** : (*Lenders et al, 2002 et 2005, Pacak et al, 2005*)

dosage des **méthoxyamines plasmatiques**

- avantage du prélèvement en ambulatoire

- permet de palier les difficultés du recueil des urines et permet le prélèvement le jour de la consultation

- sensibilité 98% (*G. Eisenhofer et al, 1999, M. Weise et al, 2002*)

- dosage des **méthoxyamines urinaires** sur les urines de 24h

- en règle dosages sur 2-3 jours de recueil

- sensibilité 98%

L'existence de dosages plasmatiques anormaux justifie toujours un contrôle sur les prélèvements urinaires (faux positifs fréquents).

La **chromogranine A** est également un marqueur diagnostique sensible (85-95%) et spécifique (*Nehar et al, 2004*)

Le dosage des **catécholamines plasmatiques a une** sensibilité de 85% seulement et est responsable de

faux-positifs dans de nombreuses circonstances (stress...). Les tests pharmacologiques ne sont plus utilisés et sont potentiellement dangereux.

- **Place de l'imagerie** (*Lenders et al, 2005, Pacak et al, 2005*)

TDM ou IRM surrénalien

- à réaliser en cas de biologie anormale : spécificité 90-100%
- ne peut être considérée comme technique de dépistage isolée du fait de la fréquence relative des "incidentalomes surrénaliens" dans la population générale (4-6%)

Scintigraphie à la MIBG

- à réaliser en cas de biologie anormale : 95-100% de spécificité
- permet la localisation des rares (3%) phéochromocytomes extra-surrénaliens

La fiabilité et la spécificité des deux techniques associées approchent les 100%

L'association des deux examens n' est nécessaire qu'en cas d'intervention programmée par chirurgie vidéo-assistée.

Hyperparathyroïdie (HPT)

- **recherche clinique** : signes classiques de l'hypercalcémie
- **recherche biologique** : dosages de calcémie ± phosphorémie et PTH
- **Place de l'imagerie** : **Echographie, ⁹⁹Tc-sestaMIBI, TDM cervico-médiastinale**

- Intérêt limité à visée de localisation puisque la fréquence des anomalies multiples rend obligatoire l'exploration chirurgicale des 4 parathyroïdes

- à réaliser si antécédents de cervicotomie en sachant que la sensibilité de la scintigraphie est réduite dans les atteintes multiglandulaires (*Civelek et al, 2002*)

Signes cutanés des NEM2A

Rechercher une **notalgia** :

- - éruption prurigineuse située dans la région péri-scapulaire
- oriente le diagnostic vers une forme familiale de la maladie et un génotype particulier (mutation de RET au codon 634)

CHAPITRE IV

DOSAGE DE LA CALCITONINE

Trousse de référence : IRMA-hCT (CIS-Bio-international, France)

dosage de CT mature, méthode IRMA, évaluée par le GTE. D'autres trousse commercialisées ont été évaluées (*Nichols : d'Herbomez et al, 2001*), mais n'ont pas été étalonnées par rapport à la trousse de référence, ce qui rend difficile toute comparaison avec les valeurs de CT obtenues avec la trousse de référence actuelle. Leur sensibilité, leur spécificité vis à vis de la CT mature et leur interférence avec la pro-CT (*Whang et al, 1998*) peuvent différer.

En cas de dosage de la CT basale pathologique :

- vérifier auprès du laboratoire quelle est la trousse utilisée pour le dosage
- utiliser de préférence le dosage CIS-BIO dont on connaît les normes pour éviter toute erreur d'interprétation

CALCITONINE (CT) EN BASE

- **CT base normale < 10 pg/ml**
 - chez 100% des témoins (*Barbot et al, 1994*)
 - chez 97% des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne autre que le CMT (*Niccoli et al, 1997*)
- **CT basale > 10 pg/ml**
 - ne signifie pas obligatoirement la présence d'un CMT surtout si < 50 pg/ml et ne permet pas de discriminer HCC et microCMT
 - **à contrôler sur un second prélèvement** : pour des valeurs limites supérieures ou modérées, les conditions de prélèvement, notamment l'absence de jeûne, peuvent majorer les valeurs de CT. S'assurer des normes de la trousse utilisée, de l'absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable d'hyperCT (inhibiteurs de la pompe à protons) et d'éliminer les causes évidentes comme l'insuffisance rénale et la thyroïdite chronique de Hashimoto.
 - **si confirmation**, réaliser un **test à la pentagastrine**

Chez l'enfant de plus de trois ans, les valeurs normales de CT déterminées par la trousse de dosage Nichols sont équivalentes à celles de l'adulte ; par contre des valeurs jusqu'à 40 pg/ml sont retrouvées chez l'enfant de moins de 6 mois tandis qu'entre 6 mois et trois ans, une CT jusqu'à 15 pg/ml est considérée comme normale (*Basuyau et al, 2002*).

CALCITONINE ET PATHOLOGIE NODULAIRE THYROIDIENNE

La découverte d'un nodule thyroïdien associé à une hypercalcitoninémie doit conduire à envisager plusieurs situations :

- **CT base élevée et nodule thyroïdien palpable** : le nodule est le CMT ; il existe une bonne corrélation entre la taille du CMT et la valeur de CT (*Cohen et al, 2000*).
- **CT base Normale et nodule thyroïdien palpable** : exclut la possibilité que ce nodule soit un CMT
- **CT base Normale et nodule thyroïdien palpable et pic de CT après Pg >100 pg/ml** : le nodule n'est pas le CMT, suggère qu'il existe un micro CMT avant d'admettre le diagnostic possible d'une autre lésion thyroïdienne s'accompagnant d'une simple HCC
- Pour des valeurs de CT > 10 pg/ml, 41% des patients avec pathologie nodulaire thyroïdienne étaient porteurs d'un CMT ce qui permet dans cette situation clinique d'établir une sensibilité de 70% et une spécificité de 97.6% ; à noter que d'authentiques microCMT peuvent être méconnus en pré-opératoire du fait d'une CT < 10 pg/ml (0,17% dans la série du GTE) (*Niccoli et al. 1997*).

Enfin, il existe d'autres circonstances physiopathologiques où l'on rencontre une **hypercalcitoninémie basale et/ou stimuable par la Pg** (*Niccoli et al, 1996*).

Tumeurs (neuro)-endocrines	Cancer bronchique à petites cellules Carcinoïde bronchique ou intestinal Toute tumeur endocrine
HCC Bénigne réactionnelle	Thyroïdite de Hashimoto (<i>Albores-Saavedra et al, 1988 ; Guyetant et al, 1994</i>) Cancer thyroïdien différencié Pathologie nodulaire thyroïdienne bénigne (pic en règle inférieur à 100 pg/ml) (<i>Vierhapper et al, 1997 ; Kaserer et al,1998, Iacobone et al, 2002 ; Karanikas et al, 2004 ; Gibelin et al, 2005</i>)
Autres Pathologies	Insuffisance rénale chronique (dialyse) Hypergastrinémies iatrogènes (IPP), organiques ou fonctionnelles Hypercalcémie (?)

TEST A LA PENTAGASTRINE (Test Pg)

En présence d'un médecin responsable

- informer le sujet
- minimiser, mais prendre en compte les effets secondaires possibles (vide infra)

1- But du test

Stimulation de la sécrétion de la calcitonine par injection IV de (penta)gastrine : on utilise le Peptavlon[®], analogue synthétique de la gastrine qui est un puissant sécrétagogue de la sécrétion de CT. Une **réponse de la CT** à la pentagastrine est classiquement **pathognomonique du CMT**.

2- Peptavlon[®]

Ampoules de 2 ml contenant 500 microgrammes de Peptavlon. Laboratoires SERB, 53, rue Villiers de l'Isle Adam, 75020 Paris. Tel : 01 44 62 85 90 ; Fax : 01 46 36 75 47

3- Méthodologie

- test de préférence réalisé par 2 personnes compte tenu des intervalles de temps précis et brefs impartis
- malade étant à jeun depuis 12h
- injection IV de **0,5 µg/kg Peptavlon[®]** soit 0,002 ml par Kg de poids

Méthode : calculer la dose à utiliser puis aspirer la quantité adéquate de Peptavlon[®] avec une seringue à tuberculine (seringue de 1 ml graduée en fractions de 0,01 ml); ajuster avec du sérum physiologique pour obtenir un volume de 0,9 ml, qui peut être ensuite redilué dans un volume plus important pour faciliter l'injection.

L'injection doit durer aussi exactement que possible **3 minutes, soit 0,3 ml par minute**.

Prélèvements (tube sec-5 ml) si possible, sur le bras opposé au moyen d'un cathéter posé avant le test, aux **temps suivants** :

- 5 min et temps **0** : temps témoin
- +3 min (c.à d. exactement à la fin de l'injection) : pic de CT
- +5 min (c.à d. 2 min après la fin de l'injection) : temps de récupération
- +10 min : temps non indispensable : éventuel contrôle

Après prélèvement, les tubes sont transportés rapidement au laboratoire et centrifugés. Le sérum est alors recueilli puis congelé si le dosage doit être différé.

4- Contre-indications

Absolues : hypersensibilité à la gastrine, hémorragie digestive récente, grossesse, maladie asthmatique mal contrôlée.

Relatives : allergie, pathologies coronariennes graves

Se renseigner sur la nature du (des) traitement(s) éventuel(s) antérieur(s) et/ou en cours, et leur indication : hypergastrinémies iatrogènes, en particulier lors d'un traitement anti-acide gastrique.

5- Effets indésirables

- Troubles digestifs : crampes, nausées, voire vomissements
- Tachy- ou bradycardie, hypotension, troubles visuels

Prévenir (et rassurer) le sujet de la possibilité de lourdeur des jambes, sensation de chaleur cervicale, contractions oesophagiennes ou gastriques, striction thoracique, malaise

Rétrocession rapide des troubles dès la fin de la stimulation

En cas de malaise :

- apprécier s'il faut interrompre l'injection
- dans ce cas : pratiquer immédiatement le prélèvement de fin d'injection et indiquer la dose injectée

6- Indications du test Pg

- Confirmation du diagnostic de CMT (devant CT en base pathologique)
- Surveillance du CMT opéré si CT basale normale
- Diagnostic précoce d'une pathologie des cellules C : hyperplasie pré-néoplasique ou CMT (chez les sujets génétiquement prédisposés) (*cf. Chap. V*)

7- Interprétation du test Pg

Elle peut être difficile dans certains cas (vide infra). Les remarques qui suivent sont des **guides et non des règles absolues** ; elles sont tirées de l'expérience du GTE et ne concernent que les dosages réalisés avec la **trousse de référence CIS-BIO**.

EN REGLE

- CT basale élevée **et** réponse de la CT au test Pg : présence d'un CMT
- CT basale élevée **sans** réponse de la CT au test Pg : hypercalcitoninémie d'origine autre qu'un CMT (tumeur endocrine) (*Baudin et al, 1999*).

Pic CT	
< 10 pg/ml	chez 80% des sujets normaux tous âges confondus (<i>Barbot et al, 1994</i>) chez 100% des sujets de moins de 20 ans (<i>Wion-Barbot et al, 1997</i>)
30-50 pg/ml	chez 5% témoins normaux adultes (hommes+++) Il a été montré une différence significative des valeurs de CT en fonction du sexe : pic de CT plus important chez l'homme que chez la femme
50-100 pg/ml	Possible CMT (microscopique) Autres Pathologies notamment des anomalies thyroïdiennes autres que le CMT (cf page suivante)
> 100 pg/ml	Probable CMT dans deux séries cumulant plus de 12000 patients, une réponse de la CT à la Pg supérieure à 100 pg/ml était retrouvée dans tous les cas de CMT (<i>Karges et al, 2004, Elisei et al, 2004</i>) Un taux de CT basale ≥ 30 pg/ml ou une réponse de la CT sous Pg ≥ 200 pg/ml sont hautement prédictifs d'un CMT avec une sensibilité de 90.5% et une spécificité de 80.6% (<i>Iacobone et al, 2002</i>)

DOSAGE DE CT ET TEST Pg APRES CHIRURGIE DU CMT

Les dosages de CT permettent d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale et de suspecter l'existence de tissu tumoral résiduel (*Cohen et al, 1999*).

Après Chirurgie : CT Base ou après Pg > 10 pg/ml : pathologie des cellules C résiduelle ou tissu tumoral résiduel

Rémission Totale : CT base et Pic de CT après Pg < 10 pg/ml

Non Guérison : CT en base et/ou pic de CT après Pg > 10 pg/ml

Une CT en base < 10 pg/ml sans qu'il soit pratiqué de test Pg ne permet pas d'affirmer la rémission, mais peut suffire comme paramètre de surveillance annuel (*cf. Chap. IX*).

Autres paramètres biologiques

L'ACE peut de façon inconstante être augmenté. Marqueur non spécifique et moins fiable que la CT, l'ACE un témoin de dé-différenciation dans le **CMT évolué**, et donc un indicateur de mauvais pronostic.

CHAPITRE V

ENQUETE FAMILIALE ET ANALYSE GENETIQUE

Enquête familiale clinique et biologique et analyse génétique sont intimement liées, l'enquête génétique ne pouvant être exploitée qu'en fonction des résultats de l'enquête familiale et la complétant éventuellement.

ENQUETE FAMILIALE ET ANALYSE GENETIQUE

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

Elle est **impérative** du fait du caractère **héréditaire du CMT dans 30-35% des cas** avec transmission autosomique dominante.

L'enquête complète ne doit être **débutée** que lorsque le diagnostic de **CMT est certain chez le cas index**.

Ne pas oublier de demander le consentement écrit du patient.

Ce consentement est **légalement obligatoire** (articles R-145-15-4 et 5, décret n° 200-570 du 23 juin 2000, Art. I. J. O. du 27 juin 2000. (*Conte-Devolx, 2005*))

ENQUÊTE FAMILIALE

Un contexte familial de CMT (et/ou de phéo et/ou d'HPT) 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 5-16% (*Brandi et al, 2001*).

a) Interrogatoire :

Il doit rechercher la notion de goitre, phéochromocytome, mort subite, anomalies morphologiques, HPT, tumeurs (poumon, os), d'HTA, de troubles digestifs mineurs de type « Hirschprung »

- dans près d'un cas sur deux une pathologie familiale est ignorée du malade
- 70% des porteurs du gène de prédisposition auront développé une symptomatologie clinique avant l'âge de 60 ans

b) Etablir un arbre généalogique

■ Etat civil du patient précis :

Nom marital

Nom de jeune fille

Sexe

Prénom

Date de Naissance :

Adresse

■ Dresser un arbre généalogique et préciser pour tous les apparentés

Noms, prénoms, dates de naissance, pathologie, dates et causes de décès. Si on ne peut obtenir tous les renseignements, indiquer au moins le **nombre de sujets** par génération.

L'enquête portera au minimum sur tous les apparentés au premier degré, parents, enfants, collatéraux

c) **Réaliser un prélèvement sanguin pour analyse génétique en tenant compte des impératifs légaux concernant le dépistage des sujets asymptomatiques** (vide infra)

d)

e) **Participer à l'enquête épidémiologique nationale en déclarant le cas au Fichier National NEM2 du GTE :**

- 1) compléter la "fiche simplifiée" destinée à toute tumeur endocrine sur le site du fichier central du GTE: www.fichiergte.com
- 2) compléter le dossier de saisie plus détaillé en annexe de ce document à adresser à
Pr. Patricia NICCOLI-SIRE
Hôpital la Timone, 254 rue St Pierre, 13385 Marseille cedex 05
Tél : 04.91.38.65.97 - Fax : 04.91.38.45.42 ; E mail : patricia.niccoli-sire@ap-hm.fr

Cette enquête se poursuit au sein du GTE et fait l'objet de travaux communs. Il est capital de la poursuivre en colligeant des renseignements aussi précis que possible concernant la famille.

Toute précision sur des anomalies ou associations, même non décrites jusqu'ici dans le cadre des NEM2 est utile à relever chez tous les membres identifiés de la famille examinés ou non.

ANALYSE GENETIQUE

Le diagnostic de certitude d'une forme familiale de CMT repose sur l'analyse moléculaire du gène RET avec la mise en évidence d'une mutation germinale.

Cette analyse doit être réalisée **à titre systématique** et fait maintenant **partie de la prise en charge de tout CMT** y compris ceux de présentation apparemment sporadique (*Brandi et al, 2001 ; Niccoli-Sire et al, 2001*).

• Introduction

Le gène de prédisposition à la NEM2 est le proto-oncogène RET, (60 Kilobases, 21 exons), situé sur la région péricentromérique du chromosome 10 (10q11.2) codant pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase (*Manié et al, 2001*).

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 (*Eng et al, 1996*) en fait un modèle unique en oncogénétique, avec de réelles implications pratiques, en terme de prise en charge et de traitement.

La liste (non exhaustive) des mutations de l'oncogène RET rapportées à ce jour est mentionnée dans la Figure 1, en rapport avec le phénotype de la maladie.

Les mutations associées au phénotype **NEM2A** (Figure 1) siègent majoritairement dans l'**exon 11 (codon 634)**, les mutations dans l'**exon 10 (codons 609-611-618-620)** étant retrouvées dans 15-20% des cas.

D'autres types de mutations situées dans les exons 10 et 11 ont été rattachées à la NEM2A dans un nombre de cas restreint : respectivement codons 624 et 630, 631, 640, duplications de 9 et 12 paires de bases (codons 634-636) duplication des codons 634/640 sur le même allèle (*Tessitore et al, 1999 ; Hoppner et al, 1998 ; Kitamura et al, 1997, Berndt et al, 1998*).

Des mutations de RET identifiées dans la portion du gène codant pour le domaine tyrosine kinase sur les codons **790, 791 (exon 13), 804 (exon 14), 891 (exon 15)** sont plus rarement associées à un phénotype NEM2A (Figure 1) (*Berndt et al, 1998 ; Jimenez et al, 2004*).

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)** (*Gimm et al, 1997 ; Smith et al, 1997*). De rares cas de NEM2B ont été rattachés à des mutations de RET dans les codons **912 et 922 de l'exon 16**, ou à de double mutations situées sur le même allèle: respectivement aux codons **804/806 (exon 14)** (*Miyauchi et al, 1999*) et **804/904 (exons 14 et 15)**; dans ce dernier cas, il se caractérise par l'absence de morphotype Marfanoïde (*Menko et al, 2002*).

Le phénotype **FMTC** est associé dans 40% des cas à des mutations de RET situées dans l'**exon 10 (codons 609-611-618-620)**, les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38% des cas) (*Eng et al, 1996*). Des mutations dans les **exon 10** au codon **603** (*Rey et al, 2001*) et dans l'**exon 11**, sur les codons **630, 631 et 634** sont également décrites dans un nombre restreint de cas (*Eng et al, 1996 ; Kitamura et al, 1997*).

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, 790, 791) et 15 (codon 891)** (*Hofstra et al, 1997 ; Kitamura et al, 1997, Berndt et al, 1998, Fattoruso et al, 1998*).

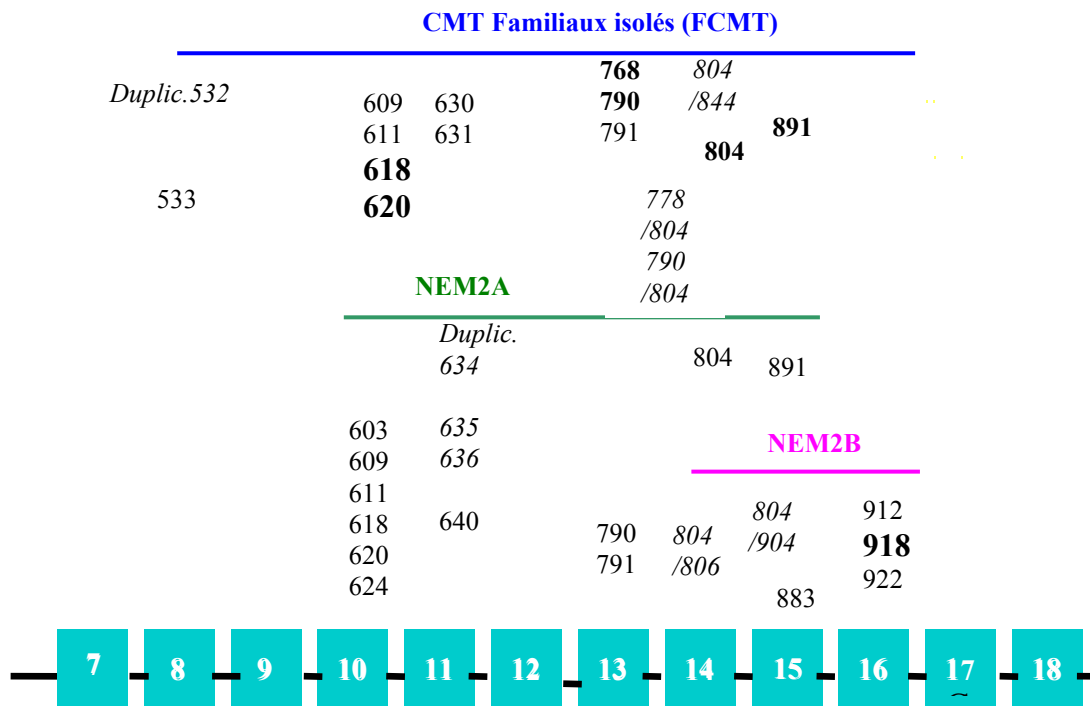
Ces FMTC ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques : âge plus tardif (moy 48.6 ans), et pour 43% d'entre-eux le diagnostic était fait devant un goitre multinodulaire avec élévation de la calcitonine en base (*Niccoli-Sire et al, 2001 ; Lombardo et al, 2002*). La pathologie des cellules C est d'apparition en règle plus tardive (30-50 ans), cependant, des cas de CMT apparus dans l'enfance sont décrits au sein des familles ; bien que rarement observé, le potentiel invasif et métastatique de ces CMT existe (*Machens et al, 2001, Niccoli-Sire et al, 2001*). Ces génotypes se caractérisent aussi par une expressivité variable de la maladie et une variabilité clinique au sein d'une même famille avec un phénomène d'anticipation possible (maladie plus évoluée au fils des générations) (*Feldman et al, 2000 ; Fitze et al, 2002 ; Lesueur et al, 2005*)

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 (*Kameyama et al, 2004*) ou à des **double mutations de RET** : **exon 14 : 804/844, 804/778 ; exon 13 : 790/804 ;** (*données du GTE, Kasprzak et al, 2001*) et se caractérise par une agressivité supérieure à celle rencontrée dans chacune des mutations isolées (*Bartish et al, 2000*). Un phénotype FMTC a également été rapporté

pour deux mutations (A883T et V804M) uniquement lorsque celles-ci sont retrouvées sous la forme homozygote (Elisei et al, 2004 ; Lesueur et al, 2005).

Une duplication au codon 532 et une mutation ponctuelle au codon 533 dans l'exon 8 sont également associées à un phénotype FMTC (Pigny et al, 1999 ; Alvares da Silva et al, 2003).

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



Diagnostic génétique du CMT : stratégie

La mise en évidence d'une mutation germinale de RET chez un patient (cas index) porteur d'un CMT fait le diagnostic d'un CMT familial.

L'analyse s'effectue sur une simple prise de sang, après information détaillée préalable du patient et son consentement écrit légalement obligatoire (JO du 27 juin 2000, article R 145-15-4). La recherche de mutation est réalisée sur l'ADN lymphocytaire, le plus souvent par séquençage direct des produits de PCR, sur 7 des 21 exons du proto-oncogène RET connus pour être le siège de mutations : exons 8,10,11,13,14,15 et 16.

L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95% (Figure 2)

- l'analyse est restreinte au propositus
- aucune exploration dans le reste de la famille n'est à prévoir.

La mise en évidence d'une mutation, 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.

En présence d'une **famille de CMT**, ou d'un **CMT multifocal, bilatéral**, associé à **une HCC bilatérale**, (caractéristiques histologiques suspectes de forme familiale)

- Indication de **séquençage du gène RET entier** : disponible en semi-routine, il est indiqué à la recherche d'une mutation sur un autre exon du gène. (cf. adresse envoi en annexe)

- Si le séquençage de RET entier reste négatif face à un contexte familial indiscutable, le diagnostic d'un NEM2 reposera sur l'étude du **polymorphisme génique par analyse de liaison** chez le cas index et les apparentés. Cette analyse 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.

Pour tous ces cas suspects sans confirmation génétique, il faudra **rechercher les autres composantes d'une NEM2** chez le propositus et les apparentés à risque initialement et au cours d'un suivi.

• Conditions de prélèvement et d'envoi pour analyse du gène RET

Toute analyse de génétique moléculaire nécessite :

- l'information préalable du patient
- la signature d'une lettre de **consentement obligatoire**
- l'accréditation de l'équipe médicale dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (JO n°110 du 12/05/01, page 7547) pour le dépistage des sujets à risque asymptomatiques

L'identification d'une mutation doit être effectuée sur **2 prélèvements distincts** chez le cas index et chez les apparentés asymptomatiques.

En pratique

L'étude se fait à partir de l'ADN extrait des leucocytes du sujet

Conditions de prélèvement et d'envoi à un laboratoire accrédité

- sang total (20 ml) sur tube EDTA
- conservation à température ambiante
- envoi dans un emballage protégeant des chocs
- à température ambiante par la poste, en colissimo
 - les prélèvements doivent parvenir sous 48h maximum

Renseignements à préciser pour l'envoi

Il est fondamental pour la fiabilité des études génétiques que le **diagnostic** soit **formellement établi chez le cas index**, et notifié au laboratoire. Une lettre motivant l'analyse génétique et incluant des renseignements cliniques sur le patient doit être jointe au prélèvement.

Il est important lors de l'envoi d'un **échantillon sanguin** que le sujet

- soit **clairement identifié** : nom patronymique et marital, prénom, date de naissance
- soit située aisément sur **l'arbre généalogique** pré-établi de sa famille et joint à l'envoi

Envoi des prélèvements aux laboratoires réalisant l'analyse de l'oncogène RET

La liste des laboratoires accrédités ayant participé à la mise en place d'un réseau avec le GTE pour l'analyse de RET est fournie en annexe.

GENETIQUE ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU CMT

Les modalités de cette prise en charge sont résumées dans le schéma décisionnel proposé à la fin de ce chapitre.

FORMES FAMILIALES

3 circonstances :

- Le diagnostic de forme familiale est posé par la mise en évidence d'une **mutation de RET** chez le **cas index**.
- L'existence d'un **2^{ème} sujet atteint de CMT** ou de **Phéochromocytome** dans la famille est nécessaire et suffisante pour porter le diagnostic de forme familiale.
- Les **NEM2A** et les **NEM2B apparemment sporadiques** sont en fait des formes **héréditaires** : on retrouve le plus souvent une mutation (néo-mutation) chez l'individu qui en est porteur. Il s'agit alors du **cas index** potentiellement susceptible de transmettre la maladie.

Conduite à tenir lorsque le diagnostic de CMT Familial est posé

- **Etendre l'enquête** aussi loin que possible dans la famille, avec discrimination des branches touchées ou non par l'hérédité
- **Réaliser l'analyse génétique** chez les collatéraux, les descendants directs et les ascendants potentiellement atteints
TOUJOURS confirmer les résultats génétiques sur un second prélèvement

Chez les sujets dépistés génétiquement et porteurs de la mutation familiale de RET

- **Réaliser le dosage de CT et le test à la pentagastrine**
- **Rechercher les autres atteintes des NEM2** (Phéochromocytome et HPT) quelque soit le type de mutation de RET (cf. Supra)
- **Indication de thyroïdectomie** (Cf. Chap. VI)

Il peut être indiqué, **si le patient en fait la demande**, de réaliser un **conseil génétique** auprès d'un praticien non seulement formé à cette discipline mais aussi parfaitement au courant des caractéristiques de la maladie (expression variable, existence d'un marqueur biologique, guérison possible si détection précoce...).

CMT ISOLES DE PRESENTATION SPORADIQUE

Le diagnostic d'une forme sporadique est un **diagnostic d'élimination** face à un cas de CMT (le premier...ou le seul connu dans une famille)

CELA IMPOSE : - l'absence de contexte familial de CMT

- l'absence de mutation de l'oncogène RET sur les 7 exons examinés

- l'absence de **pathologies associées** s'intégrant dans une NEM2 (phéo, HPT) dans le reste de la famille, au moins chez les apparentés au premier degré

On sera conforté dans la notion d'une forme sporadique si après examen anatomo-pathologique de la pièce de thyroïdectomie :

- si le CMT est **strictement unilatéral**

- s'il n'existe pas **d'HCC (uni ?) bilatérale associée**

Il n'y a alors **plus d'indication** à réaliser de manière systématique **un test Pg chez les apparentés** si la recherche de mutation de RET est négative sur les 7 exons examinés.

Cependant, **s'il existe des arguments en faveur d'une forme familiale,**

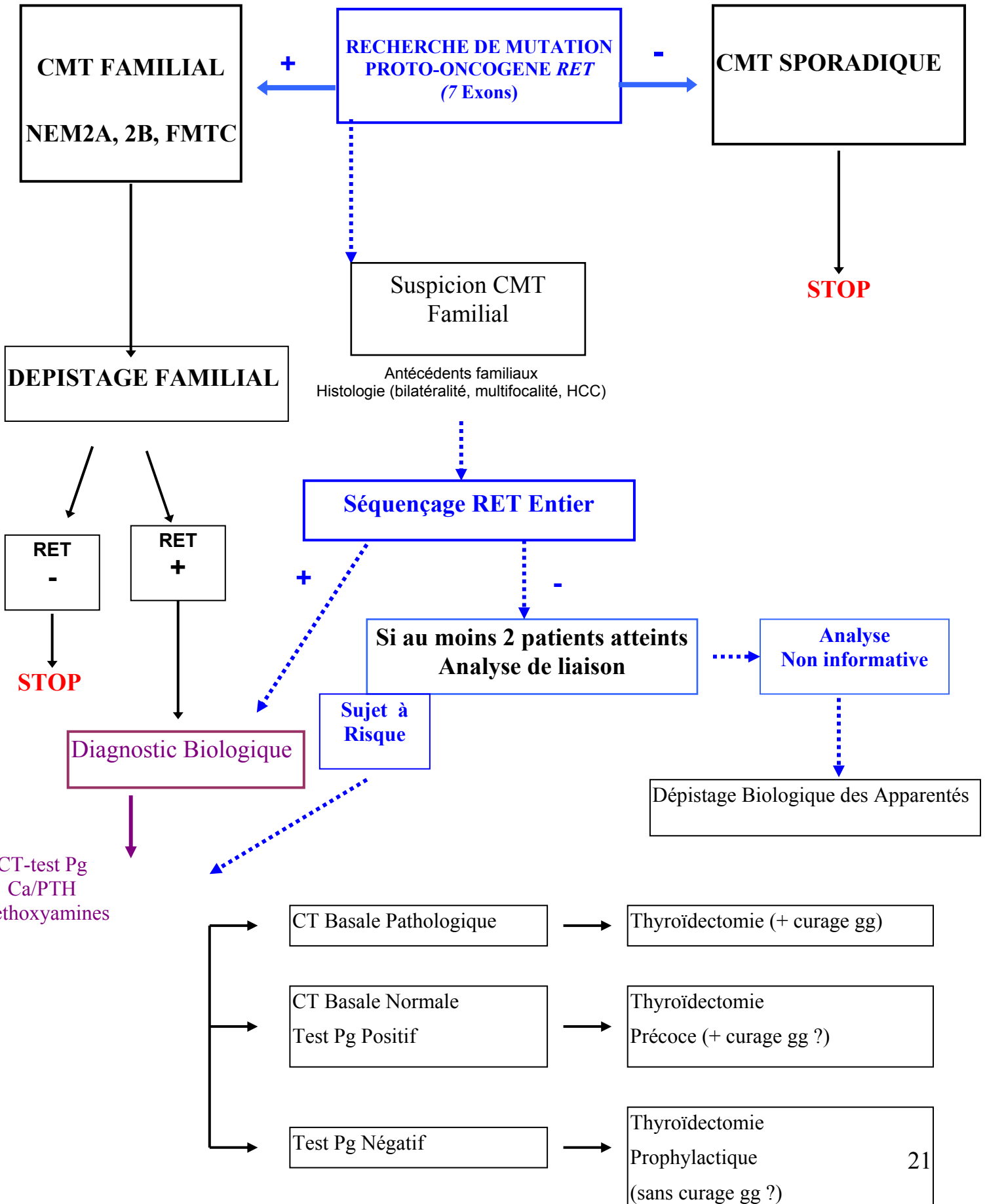
- la négativité de l'analyse génétique doit être confirmée sur un second prélèvement

- en cas de négativité confirmée deux fois, un dépistage par test à la Pg dans la famille peut être proposé.

- un test Pg négatif chez 3 apparentés au premier degré, de préférence d'âge supérieur à 30 ans est en faveur dans ce cas du caractère sporadique du CMT.

Arbre décisionnel proposé devant un CMT

Cas Index CMT



CHAPITRE VI

THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE

Le geste chirurgical étant fondamental pour le traitement de ce cancer, il est **recommandé de s'adresser à un chirurgien habitué à la prise en charge de ces pathologies** qui appliquera le geste faisant l'objet d'un consensus national (ci-après).

Le pronostic dépend principalement du stade anatomoclinique du CMT et de la qualité du geste chirurgical initial.

Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomoclinique. La guérison biologique (CT normale) est quasi constante pour tous les patients sans métastases ganglionnaires, alors que seuls 33-50% des patients sont biologiquement guéris lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire (*Machens et al, 2000 ; Tamagnini et al, 2005*).

L'âge, la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale et la normalisation de la CT postopératoire (*Cohen et al, 2000*) sont également des facteurs pronostiques (*Modigliani et al, 1998b ; Kebebew et al, 2000 ; Hyer et al, 2000*)

Les taux de survie respectivement à 5 et 10 ans, sont voisin de 80% et 70% pour les patients non guéris, tandis qu'ils dépassent 98% et 95% pour les patients biologiquement guéris en post opératoire (*Modigliani et al, 1998 ; Hyer et al, 2000 ; Machens et al, 2005*).

Faire le diagnostic du CMT en préopératoire par le dosage de CT systématique, permet de dépister le CMT à un stade précoce infracentrimétrique dans 60-70% des cas, sans envahissement ganglionnaire dans 75% des cas (*Miraille et al, 2004*), donc curable chirurgicalement, et de réaliser d'emblée la chirurgie thyroïdienne et ganglionnaire adéquates.

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CMT/NEM2

CMT: attitude chirurgicale de première intention

Le geste chirurgical de première intention doit toujours être une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire.

Dans 30% des microCMT il existe déjà un envahissement ganglionnaire (*Beressi et al, 1998*). La taille du CMT n'apparaît donc pas comme un argument à considérer pour poser l'indication d'un curage ganglionnaire associé à la thyroïdectomie.

La négativité de l'examen extemporané des ganglions sous digastriques n'exclut pas un envahissement du compartiment latéral qui est retrouvé dans environ 10% des cas, de même la négativité des ganglions centraux s'accompagne une fois sur trois de métastases du compartiment latéral homolatéral.

L'intervention est menée par voie cervicale pure.

Thyroïde : thyroïdectomie totale bilatérale

Ganglions : le curage extensif avec cellulo-lymphadénectomie est essentiel étant donnée la fréquence de l'envahissement ganglionnaire histologique (*Machens et al, 2002 ; Yen et al, 2003 ;*

Scollo et al, 2003)

- toujours, curage ganglionnaire cervical central et prétrachéal de l'os hyoïde au dôme aortique entre les deux paquets jugulo-carotidiens

- curage ganglionnaire cervical latéral (jugulo-carotidien et spinal)

- Quelque soit la taille de la tumeur
- Quelque soit l'état des ganglions centraux
- Quelque soit l'aspect des ganglions latéraux
- **Au moins unilatéral et homolatéral** en cas de cancer **sporadique unilatéral sans** lésion ganglionnaire macroscopiquement décelable
- **bilatéral** en cas de **cancer familial**, si cette information est connue

Dans le cas où la notion familiale du CMT n'était pas connue lors de l'intervention, le curage a pu n'être qu'unilatéral, il faudra alors le compléter dans un second temps.

- l'indication du curage médiastinal par sternotomie est actuellement difficile à standardiser.

En principe, le curage médiastinal est à effectuer :

- de préférence dans un second temps opératoire,
- si les ganglions extrêmes du curage prétrachéal ou latéral sont envahis et/ou si la CT reste élevée après cervicotomie.
- après avoir recherché et éliminé d'autres localisations à distance et en particulier des micrométastases hépatiques par laparoscopie.

Autres atteintes des NEM2 : attitude chirurgicale

Parathyroïdes

Les CMT faisant partie d'une NEM2 peuvent s'accompagner d'HPT.

Le geste chirurgical préconisé est (*Kraimps et al, 1996 ; Brandi et al, 2001, Carling et al, 2005*) :

- Exploration complète des glandes parathyroïdes
- repérage (clips) des parathyroïdes normales
- Ablation sélective des glandes hyperplasiques et/ou adénomateuses
- résection et cryopréservation des parathyroïdes pathologiques:
- réimplantation et marquage des parathyroïdes normales dévascularisées par le curage, en particulier les parathyroïdes inférieures

Du fait de leur topographie assez constante, il est en général possible de conserver les parathyroïdes supérieures lors du temps de la thyroïdectomie et du curage ganglionnaire central.

Le monitoring par dosages per opératoire de la PTH permettrait de s'assurer de l'exérèse des glandes pathologiques devant la chute significative de la PTH (*Clerici et al, 2004*).

Actuellement, la parathyroïdectomie totale ou subtotale n'est pas recommandée.

La chirurgie permet d'obtenir des taux de guérison voisinant 80-94% des cas, au prix parfois d'une hypoparathyroïdie résiduelle.

Les récidives peuvent survenir tardivement dans environ 10% des cas, justiciables alors d'une exérèse des glandes ou moignons in situ préalablement marqués (*Kraimps et al, 1996 ; Carling et al, 2005*).

Phéochromocytome

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrénalectomie (*Modigliani et al, 1995 ; N'Guyen et al, 2001 ; Pacak et al, 2005 ; Lenders et al, 2005*)

- **indication opératoire dès que la preuve de l'existence de phéochromocytomes est apportée par la biologie.**

Les conditions actuelles de localisation des phéochromocytomes (tomodensitométrie, IRM, MIBG) sont suffisamment performantes pour que la **surrénalectomie vidéo-assistée** soit proposée (*Henry et al, 2000 ; Brunt et al, 2002 ; Cheah et al, 2002*).

- **Phéochromocytome bilatéral : surrénalectomie bilatérale**
- **Phéochromocytome unilatéral : surrénalectomie unilatérale ou bilatérale d'emblée**

Ce choix est conditionné par l'analyse du risque individuel : risque d'insuffisance surrénale par non observance du traitement substitutif par hydrocortisone et difficultés de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome controlatéral.

En cas de surrénalectomie unilatérale par coeliochirurgie, la 2^{ème} surrénalectomie peut se faire selon la même technique.

Compte tenu de la fréquente bilatéralité (70%) des phéochromocytomes justifiant une surrénalectomie bilatérale en un ou deux temps, certaines équipes proposent **d'enlever le phéochromocytome en épargnant la cortico-surrénale ("cortical sparing surgery")** (*Neumann et al, 1999 ; De Graf et al, 1999 ; Lenders et al, 2005*).

Ces techniques exposent cependant à la possibilité de récidives du phéochromocytome in situ et de non fonctionnalité à long terme du tissu surrénalien résiduel. Il n'y a pas de recul suffisant à ce jour pour évaluer ces risques.

ATTITUDE CHIRURGICALE DEVANT UN MICROCMT

La réalisation plus systématique du dosage de CT en pathologie thyroïdienne et l'analyse plus fine des pièces de thyroïdectomie a conduit ces dernières années à une augmentation très nette du nombre de microCMT (CMT < 10 mm) dépistés.

La réalisation conjointe de l'analyse de RET devant tout CMT à titre systématique a également conduit à retrouver des formes familiales parmi ces microCMT diagnostiqués en pré-opératoire ou de manière fortuite sur une pièce de thyroïdectomie.

Pour ces microCMT, l'envahissement ganglionnaire, bien qu'exceptionnel existe, comme la possibilité de métastases à distance ou d'authentiques récidives (*Beressi et al, 1998 ; Franc et al, 2001*).

Trois cas de figure peuvent se présenter :

- Soit il s'agit d'une **forme familiale connue** (sujet génétiquement prédisposé) : cf. supra "Chirurgie d'un CMT de diagnostic génétique"

- Soit il s'agit d'un **microCMT d'allure sporadique** (*Peix et al, 2000 ; Hamy et al, 2005*)

Deux attitudes se discutent :

- **Attitude Maximaliste** : prise en charge identique à celle d'un CMT > 10 mm
- **Attitude Minimaliste** : thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire ou association d'un curage de principe du fait de la surmorbidity induite par une réintervention éventuelle.

Cette attitude ne peut être justifiée qu'à la condition d'être certain qu'il s'agisse d'une forme de CMT sporadique c'est à dire : analyse de RET en pré-opératoire négative sur les 7 exons (ce qui n'exclut pas la possibilité d'une forme familiale avec mutation non connue).

- Soit il s'agit d'un **microCMT de découverte fortuite** sur une pièce de lobectomie : la question est de savoir s'il faut totaliser la thyroïdectomie.

La totalisation est indiquée (*Peix et al, 2000*)

- s'il s'agit une forme familiale ou si l'analyse de RET s'avère positive.
- si taille du CMT > 5 mm ou s'il existe une invasivité locale (risque de dissémination)
- si le CMT est multifocal (association à une forme familiale +++)
- si non guérison biologique post-opératoire (test Pg positif)

MALADIE RESIDUELLE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie dépend de l'acte chirurgical initial, du bilan d'extension de la maladie et du résultat des dosages de CT.

Bilan d'extension du CMT

Il se justifie si la CT en base est élevée (>100 pg/ml voire 250 pg/ml) (*Yen et al. 2003*)

Si les taux de CT basale et d'ACE sont normaux, il n'est pas possible de localiser les cellules résiduelles ; si le taux de CT basale est discrètement élevé (< 100 pg/ml), les chances de localisation par imagerie de foyers tumoraux sont très faibles.

Ce bilan comprend :

- **Imagerie conventionnelle** : recherche d'extension ganglionnaire cervicale (échographie), médiastino-pulmonaire (TDM cervicothoracique ou IRM), hépatique (échographie, TDM ou IRM), osseuse (scintigraphie).

- **Autres techniques** : la **laparoscopie** à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infra-cliniques est proposée par certains à titre systématique à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infra-cliniques qui rendent illusoire un curage ganglionnaire cervical extensif associé à la thyroïdectomie.

L'**IRM pelvi-rachidienne** serait supérieure à la scintigraphie au ^{99m}Tc et à l'octréoscan (sensibilité : 100%, spécificité : 87.5%) pour le diagnostic des métastases osseuses dont la fréquence serait sous estimée (*Miraille et al, 2005*).

En fonction du contexte, **cathétérisme veineux étagé**.

Les investigations par **Pet Scan au 18 FDG** donnent des renseignements complémentaires par rapport aux autres techniques d'évaluation sans toutefois s'y substituer (*Hoegerle et al, 2001 ; Szakall et al, 2002*).

L'octréoscan n'a qu'une sensibilité de 50-60% dans l'évaluation du CMT.

Attitude chirurgicale devant une maladie résiduelle

- **Si métastases à distance** :
 - reprise chirurgicale cervicale **non indiquée**
 - **autres traitement à discuter de façon pluridisciplinaire** (cf. Infra)
- **Si hypercalcitoninémie résiduelle et geste chirurgical initial incomplet** (thyroïdectomie incomplète et/ou chirurgie ganglionnaire inadéquate)
 - totalisation avec curage ganglionnaire comme en chirurgie de 1^{ère} intention
 - curage complémentaire par cervicotomie et éventuellement sternotomie, si adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes

Néanmoins, l'opportunité de la reprise chirurgicale doit être discutée au cas par cas au vu des résultats médiocres des reprises chirurgicales (*Tamagnini et al, 2001 ; Machens et al, 2002; Quayle et al, 2005*).

Il convient donc de discuter au cas par cas :

- les imageries conventionnelles (vide supra) et en cours de validation (radio-guidage per-opératoire par anti-ACE, Pet Scan)
 - l'intérêt d'un cathétérisme veineux pour régionaliser les lieux de sécrétion de la CT
 - l'intérêt avant cervicotomie itérative d'effectuer une laparoscopie pour exclure l'existence d'une miliaire métastatique hépatique et/ou péritonéale
- **Si hypercalcitoninémie résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisables**
 - une radiothérapie cervico-médiastinale de complément peut se discuter, car elle pourrait retarder la survenue des rechutes
 - appréciation de l'évolutivité par la biologie : l'évolutivité biologique se juge sur le suivi des valeurs de CT (et d'ACE) au moins annuelles (*Barbet et al, 2005*)

- L'attitude thérapeutique actuelle est nuancée :

- **Si les taux de CT (et d'ACE) restent stables** : simple **surveillance**
- **Si les taux augmentent**, rechercher une reprise évolutive (cf. **bilan extension** supra)

CHIRURGIE D'UN CMT DE DIAGNOSTIC GENETIQUE

L'identification des apparentés à risque porteurs de la mutation de RET permet le diagnostic et la prise en charge précoce voire prophylactique du CMT dont le bénéfice n'est plus à démontrer puisque le stade anatomoclinique et la qualité du geste chirurgical initial sont des facteurs pronostiques démontrés (*Sanso et al, 2002,; Hyer et al, 2005*).

Toutes les études internationales et celle du GTE en particulier (*Niccoli-Sire et al, 1999 et 2001 ; Sanso et al, 2002 ; Ukkat et al, 2002*) ont montré que la pathologie des cellules C (HCC ou microcarcinome) sont présents dès le plus jeune âge, justifiant la thyroïdectomie totale précoce.

- **l'élévation de la CT basale et/ou la réponse de la CT >10 pg/ml après Pg** signe la **présence de la maladie et justifie la chirurgie** : il existe dans ce cas toujours un CMT et au minimum une HCC ; un CMT macroscopique et/ou des métastases ganglionnaires peuvent être retrouvés alors que seul le test Pg est pathologique (avec CT basale normale)

- En cas de **CT basale indétectable non stimuable par la Pg**, une **chirurgie prophylactique** (thyroïde histologiquement saine) est **possible**.

Le moment de la chirurgie est à déterminer pour être réalisée le plus précocément dans l'histoire naturelle de la maladie, avec la morbidité la plus réduite possible.

L'âge de la thyroïdectomie doit être décidé en fonction du génotype puisqu'il existe **une stratification du risque en fonction de la mutation** d'après les résultats des études fonctionnelles et du potentiel oncogénique *in vitro* : les mutations des codons 918, 922 et 883 sont classées à haut risque, les mutations des codons 634, 611, 618 et 620 à moyen risque, les mutations 609, 768, 790, 791, 804 et 891 considérées comme moins agressives à faible risque (*Brandi et al, 2001*).

NEM2B : le consensus existe :

- thyroïdectomie dans la première année de vie, voire avant l'âge de 6 mois, compte tenu de l'agressivité particulière du CMT

- curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro cervical bilatéral systématique.

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

(*Brandi et al, 2001*)

- thyroïdectomie entre l'âge de 2 à 5 ans et plutôt vers 2-3 ans compte tenu de l'existence de métastases ganglionnaires possibles dès le stade de CMT microscopique qui peut être retrouvé dès

l'âge de deux ans (*Ukkat et al, 2001 ; Niccoli-Sire et al, 2001*)

- curage récurrentiel en règle de principe (*Dralle et al, 1998 ; Machens et al, 2005b*)
- extension du curage aux compartiments cervicolatéraux si N+ dans le compartiment central ou si prélèvement latéro-cervical sous digastrique positif en extemporané
- ou curage latéro cervical de principe

L'âge et le génotype pourraient être des facteurs à prendre en compte : les métastases ganglionnaires sont d'apparition plus tardive dans l'histoire naturelle de la maladie, 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 (*Machens et al, 2003 ; Machens, Niccoli-Sire et al, 2003 ; Skinner et al, 2005*). Une chirurgie précoce pourrait donc se dispenser d'un curage ganglionnaire.

NEM2A/FMTC avec mutation dans les exons 13,14,15

Ces CMT, s'ils sont d'apparition différée (20% des sujets génétiquement prédisposés n'ont qu'une HCC isolée à un âge moyen de 38,2 ans et 44,1% des sujets non opérés ont un test Pg négatif), n'en sont pas moins agressifs (*Feldman et al, 2000 ; Lombardo et al, 2002 Niccoli-Sire et al, 2003*).

Il n'existe pas à ce jour d'attitude consensuelle :

- soit surveillance par CT et test Pg : une fréquence annuelle par le test Pg serait idéale mais très contraignante pour les patients ; la chirurgie est ici à proposer dès que la CT après Pg est > 10 pg/ml.
- soit thyroïdectomie de principe : vers l'âge de 5 ans, 10 ans ou à l'adolescence (*Niccoli-Sire et al, 2003*). Une discussion au cas par cas avec la famille s'impose et la décision est en règle prise conjointement entre l'équipe médicale et la famille.
- L'indication et les modalités du curage ganglionnaire restent débattues, l'envahissement ganglionnaire étant rare avant l'âge de 20 ans pour ces génotypes, mais décrit dès l'âge de 10 ans (*Gimm et al, 2004 ; Machens et al, 2005*)

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

CHAPITRE VII

ANATOMO-PATHOLOGIE

CONDITIONS D'ANALYSE ET DE PRELEVEMENT D'UN CMT

La pièce opératoire est adressée orientée par le chirurgien : fil de repère à l'un des pôles supérieurs, avec précision du côté.

On retiendra que la zone naturelle des cellules C est en général située à l'union des tiers supérieurs et moyens de chaque lobe.

MACROSCOPIE

Quelle que soit la taille du CMT et les conditions de son diagnostic, les précisions suivantes sont nécessaires :

- **taille** de ou des lésion(s)
- **siège** dans le lobe
- caractère **uni** ou **bilatéral**
- **multifocalité** éventuelle. (si la lésion est bilatérale, la différence de taille entre les 2 localisations peut être importante avec un coefficient multiplicateur de 10, ex : une lésion de 1 cm d'un côté et une lésion de 1 mm de l'autre). Il faut donc savoir le rechercher attentivement par coupes sériées.
- nombre de **ganglions** prélevés par le chirurgien et leur siège

HISTOLOGIE

Le diagnostic de CMT est confirmé par :

- le résultat de l'**immunomarquage** par la CT (exprimé en % de cellules tumorales positives, > ou < à 50%)

Le diagnostic doit être complété par une recherche d'HCC associée

La première démarche est de savoir s'il y a ou non des cellules C. Ensuite existe-t-il ou non une HCC, est-elle uni ou bilatérale ? Pour y parvenir un immunomarquage à la CT des blocs disponibles repère la zone des cellules C.

Il n'existe pas de consensus officiel sur ce qu'est un contingent C normal, d'autant que certaines situations peuvent augmenter le nombre des cellules C. Les résidus du corps ultimobranchial ou SCN (solid cell nest) sont entourés d'un grand nombre de cellules C, sans que l'on puisse, dans ce cas particulier, parler d'HCC.

- **Critères d'HCC** : plus de 40 cellules C par cm² de thyroïde examinée ou au moins 3 champs de plus de 50 cellules C au grossissement x 100

Suivant la quantité et la répartition des cellules C, en croissant tout autour du follicule, ou en petit groupement, on distinguera des HCC diffuses, focales, nodulaires.

- **Les difficultés**

Elles résident dans le diagnostic des états frontières :

- contingent cellulaire C normal ou réelle HCC ?
- HCC ou microcancer médullaire ?

LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS LE CMT

En pré-opératoire

Cytoponction

- MGG : grains roses 10 % des cellules tumorales (inconstants), en faveur du diagnostic : mélange de cellules rondes et fusiformes

Immunomarquage possible sur cyto (CT, ACE) : séchage à l'air, fixation acétone ou directement sur lames déjà colorées par la méthode de Papanicolaou.

En per-opératoire

examen de la pièce fraîche

1) Prélever toute la thyroïde avec des **coupes étagées et numérotées du pôle supérieur au pôle inférieur, effectuées tous les cm selon un plan antéro-postérieur.**

L'idéal serait de surcroît de diviser chacun des prélèvements transversaux en deux : l'un inclus en paraffine après fixation formolée, l'autre congelé dans l'azote liquide ; le tout devra bien entendu être étiqueté et recopié sur un schéma.

2) La tumeur

- Si elle est suffisamment volumineuse et que le diagnostic n'en souffre pas, il serait souhaitable qu'elle fasse l'objet de **prélèvements congelés** rapidement dans de l'azote liquide en 3 fragments de 10 mm sur 3 mm.

La congélation n'intéresse que du tissu frais. Il faut également **congeler du tissu sain**, de façon distincte. La conservation ultérieure peut se faire soit dans l'azote ou dans un congélateur à - 80°C. Pour éviter la dessiccation, on a intérêt à mettre un peu de PBS congelé au fond des tubes polylabo NUNC utilisés pour la congélation.

- Si la thyroïde n'a pu être traitée comme précédemment conseillé, il paraît utile de **prélever** un peu de **thyroïde saine**.
- Si cela est possible, il est également utile de faire un **prélèvement à l'interface tumeur/tissu sain** que l'on fixe dans le paraformaldéhyde.

Des prélèvements pour la microscopie ultrastructurale peuvent être effectués selon les techniques habituelles. Ils semblent à l'heure actuelle moins importants que les prélèvements congelés.

Lors des prélèvements pour l'inclusion en paraffine, ne pas oublier de tatouer la pièce opératoire en périphérie pour évaluer l'état des marges chirurgicales en regard de la lésion.

Examen histologique

- **la tumeur** : HES, immunomarquage CT qui confirme le diagnostic. Il peut-être associé à la chromogranine en cas de difficulté d'immunomarquage avec la CT ou en l'absence de CT disponible.
L'ACE est un complément non indispensable au diagnostic, la Tg est utile dans les cas difficiles et les tumeurs mixtes.
- **L'hyperplasie à cellules C** est recherchée par immunohistochimie par la CT surtout sur les coupes situées autour de la tumeur et dans la *zone de jonction 1/3 supérieur 1/3 moyen si la tumeur n'est pas visible*.

Réponses devant figurer dans le compte-rendu anatomo-pathologique définitif

- **Diagnostic de cancer médullaire** : il faut préciser
 - tumeur uni ou bilatérale
 - taille (préciser pour chaque côté son caractère uni ou multifocal)
 - niveau d'extension (capsule thyroïdienne franchie ou non)

pTNM

pTX statut tumoral inconnu

pT0 pas de tumeur visible

pT1 tumeur d'1cm ou moins dans son plus grand diamètre, limitée à la thyroïde

pT2 tumeur de >1 cm de grand axe mais < 4 cm, limitée à la thyroïde

pT3 tumeur > 4 cm de grand axe, limitée à la thyroïde

pT4 tumeur dépassant la capsule thyroïdienne quelque soit sa taille

note : en cas de tumeur unique : **a**, en cas de tumeur multiple : **b**

NX statut ganglionnaire inconnu

N0 pas de ganglion régional métastatique

N1 ganglion régional métastatique

N1a métastases ganglionnaires ipsilatérales

N1b métastases ganglionnaires cervicales bilatérales, ou controlatérales, ou médianes, ou médiastinales.

MX statut inconnu

M0 pas de métastases à distance

M1 métastases à distance

Résultats de l'immunohistochimie

- pour la calcitonine (% de cellules positives, < 50% oui/non, hétérogénéité du marquage)
- à défaut pour la chromogranine (même type de réponse)

• Recherche des cellules C

- vues /non vues
- **hyperplasie à cellules C**
 - absente présente
 - diffuse, focale ou nodulaire
 - uni ou bilatérale
 - douteuse avec un microcancer
 - douteuse avec un contingent cellulaire C normal (moins de 30 à 50 cellules C / cm²)

- Pathologie thyroïdienne associée** : goître multinodulaire, adénome, cancer vésiculaire, cancer papillaire, thyroïdite lymphocytaire chronique, lymphome, cancer anaplasique, autre...

• Examen des ganglions cervicaux

- siège (si connu)
- côté
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés (N+/N)
- rupture capsulaire et type de la métastase (micrométastase, envahissement massif)

CHAPITRE VIII

AUTRES TRAITEMENTS DU CMT

1- Traitement Symptomatique

- Traitement substitutif en hormones thyroïdiennes
- Traitement symptomatique de la douleur en cas de CMT métastatique

2- Traitement à visée antitumorale

- Analogues de la somatostatine et interféron : peu ou pas d'intérêt
- Chimioembolisation hépatique à discuter en cas de CMT métastatique avec atteinte hépatique unique ou limitée
- Radiothérapie externe

Radiothérapie externe cervico-médiastinale :

Technique : 50 Grays en 25 séances de 2 Grays étalés sur 5 semaines avec un surdosage de 5 à 10 grays sur les masses palpables, sans dépasser 50 Grays sur l'ensemble du cou et pas plus de 60 Grays sur un reliquat tumoral localisé.

Indications

- résidu tumoral ou récurrence cervico-médiastinale, dont l'exérèse chirurgicale complète ne peut être réalisée. Elle permettrait dans ce cas de contrôler l'évolutivité de la maladie locale et diminuerait le risque d'apparition de complications compressives (*Fife et al, 1996*).
- discutée si hypercalcémie résiduelle avec chirurgie carcinologiquement satisfaisante et absence de métastases localisables : elle diminuerait le risque de rechutes sans preuves objectives de son efficacité.

Radiothérapie externe osseuse :

Technique : techniques classiques de la radiothérapie osseuse

Indications

- à visée antalgique et/ou anti-tumorale
- en fonction du caractère isolé ou multiple des localisations, de leur évolutivité, du risque de compression neurologique ou fracturaire, et du caractère douloureux ou non.
- Chimiothérapie

Indications : à visée ablative uniquement, pas d'indication adjuvante

- réservée à la maladie locale ou aux métastases évolutives inextirpables par la chirurgie.

Protocoles : association de 5 FU, Dédicène et Streptozotocine 10% réponses partielles, 20-50% de

stabilisation tumorale (*Nocera et al, 2000*)

- Celle ci peut s'associer à une chimioembolisation de métastases hépatiques

- **Autres Traitements**

- **Irathérapie I131**

Une totalisation isotopique de la thyroïdectomie ne **se justifie pas** sauf s'il y a détection de thyroglobuline dans la tumeur, c'est-à dire devant une rare forme mixte de CMT.

- **Irradiation isotopique par la MIBG** : pas d'efficacité démontrée

- **Protocole Thérapeutiques Phase II en cours** :

uniquement pour des patients avec maladie évolutive

- **Radioimmunothérapie anti-ACE** : PHRC National (*Kraeber-Bodéré et al, 1999*)

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 75 ans
- Progression de la maladie prouvée
- Absence d'anticorps humains anti-souris (HAMA)

Centres et investigateurs : CHU Grenoble (Pr. Vuillez), CHU Lyon (Pr. Borson-Chazot et Dr. Bournaud (Lyon), CHU Nantes (Pr. Kraeber-Bodéré)

Pour tout renseignement : responsable Pr. CHATAL, CHU de Nantes, Tel : 02 40 67 99 31.

- **Traitement par Analogues marqués de la somatostatine : 90Y DOTATOC**

PHRC National accepté mais non débuté en Janvier 2006 (procédures administratives en cours)

Pour tout renseignement : responsable : Dr. B. Helal, CHU, Tel : Service de Médecine Nucléaire, Hopital Antoine Béclère, Clamart, Tel : 01 45 37 48 39)

- **Traitement par Inhibiteurs tyrosine Kinase** : Phase II, Deux protocoles multicentriques internationaux

- **1- AMGEN**

Critères d'inclusion minimum :

- Age \geq 18 ans, normotendu
- CMT localement avancés ou métastatiques
- Cibles mesurables RECIS et au moins une lésion mesurable
- Progression tumorale documentée de la maladie en 6 mois ou masse tumorale mesurable et CMT symptomatique

Centres et investigateurs : CHU Angers (Pr. Rohmer), Institut Bergonié, Bordeaux (Pr. N'Guyen

Bui), IGR, Villejuif (Pr. Schlumberger), centre Léon Bérard, Lyon (Pr. Droz), CHU Timone, Marseille (Pr. Conte-Devolx), Institut Jean Godinot, Reims (Dr. Schartz).

A NOTER : au 1er mars 2006, les inclusions sont terminées.

2- ASTRA ZENECA ZD 6474

Critères d'inclusion minimum :

Age \geq 18 ans

CMT familiaux prouvés (histo +, RET+)

CMT localement avancés ou métastatiques, progressifs ou non

Cibles mesurables RECIS

Centres : IGR (Villejuif)

Pour tout renseignement : Dr. E. Baudin et Pr. Schlumberger (IGR, Villejuif)

Tel : 01 42 11 52 24

CHAPITRE IX

SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE CMT/NEM2

- Dosage CT basale une semaine après l'intervention, puis 6 semaines après
- Test Pg dans un délai de 4 à 6 semaines si la CT basale est normale
- Contrôler le taux d'ACE s'il était pathologique en préopératoire, 6 semaines après l'intervention

MODALITES DE SURVEILLANCE

Recherche de récurrence de CMT

- Palpation cou et foie
- CT basale +/- test Pg, dosage d'ACE
- Un dosage de Thyroglobuline (Tg) peut être justifié par une forme mixte (cancer papillaire/vésiculaire associé à un cancer médullaire)

Recherche systématique de Phéo et d'HPT

- Prise de TA couché et debout
- Dosage des métanéphrines plasmatiques plus facile en ambulatoire ou des métanéphrines urinaires
- Calcémie et dosage de PTH

Cette recherche doit être **systématique** compte tenu de la pénétrance incomplète de ces deux affections, de leur survenue parfois lointaine après le CMT, et de récurrences tardives (allant jusqu'à 20 ans) après surrénalectomie unilatérale (*Modigliani et al, 1995 ; N'Guyen et al, 2001*).

Elle doit être réalisée **quelque soit la mutation familiale de RET identifiée** pour les cas familiaux.

En ce qui concerne les CMT d'allure apparemment sporadique, il ne semble pas légitime de s'en dispenser compte tenu du caractère non invasif de cette recherche.

Rythme de Surveillance

- **Surveillance du CMT :**
 - **CT de base** : dosage **annuel**
 - **Test Pg** : si CT base normale, le test Pg doit être réalisé au moins une fois après l'intervention afin d'attester de la rémission. Si le test est négatif, un contrôle du test à 5 ans (de principe) apparaît suffisant si la CT en base dosée annuellement reste indosable.

S'il existe une hypercalcitoninémie basale résiduelle, la surveillance par dosage de CT en base est suffisante pour assurer la surveillance. De même en cas de contre-indication au test Pg.

- **Recherche de Phéochromocytome et HPT** : recherche annuelle

ANNEXES

- **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RECENTES**
- **LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS ET DE CONSENTEMENT POUR INCLUSION DANS LE FICHIER NEM2 DU GTE**
- **LETTRE DE CONSENTEMENT POUR ANALYSE GENETIQUE**
- **Liste des laboratoires réalisant l'analyse moléculaire du gène RET**
- **DEMANDE d'ANALYSE DE SEQUENCAGE DU GENE RET ENTIER**
- **FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNEES POUR LE FICHIER NEM2 DUGTE**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RECENTES

(par ordre alphabétique)

ALBORES-SAAVEDRA J., MONFORTE H., NADJIK M., MORALES A.R. C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum. Pathol.* 1988, 19:795-799.

ALVARES DA SILVA A, MACIEL RMB, DIAS DA SILVA MR et al. A novel germ-line point mutation in exon 8 (gly533cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5438-5443.

BARBET F., CAMPION L., KRAEBER-BODERE F, CHATAL JF, and the GTE. Diagnostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90:6077-6084.

BARBOT N., CALMETTES C., SCHUFFENECKER I., SAINT-ANDRE J.P, FRANC B., ROHMER V. et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 78:114-120.

BARTSH DK, HASSE C, SCHUG C et al. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000, 108:128-32.

BAUDIN E., BIDART J.M., ROUGIER P., LAZAR V., RUFFIE P., ROPERS J. et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:69-75.

BAYUSAU JP, MALLET E, LEROY M, BRUNELLE P. reference intervals for serum calcitonin in men, women and children. *Clin Chem* 2004, 50,10:1828-1830.

BERESSI N., CAMPOS J.M., BERESSI J.P., FRANC B., NICCOLI-SIRE P., CONTE-DEVOLX B. et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid : a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 1998, 8:1039-1044.

BERNDT I., REUTER M., SALLER B., FRANK-RAUE K., GROTH P., GRUSSENDORF M. et al. A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83:770-774.

BRANDI ML., GAGEL RF., ANGELI A., BILEZIKIAN JP., BECK-PECCOZ P., BORDI C., CONTE-DEVOLX B., et al. Consensus : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86:5658-5671.

BRUNT LM, LAIRMORE TC, DOHERTY JM et al. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic area. *Ann Surg*, 2002, 235:713-720.

CARLING T, UDELSMAN R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Int Med*, 2005, 257:27-37.

CHEAH WK, CLARK OH, HORN JK et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*, 2002, 26:1048-1051.

- CIVELEK AC, OZALP E, DONOVAN P et al.** Prospective evaluation of delayed technetium 99-sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 2002, 131:149-157.
- COHEN R., CAMPOS MJ., SALAUN C., HESHMATI HM., KRAIMPS JL., PROYE C., et al.** Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85,2:919-922.
- CONTE-DEVOLX B., NICCOLI-SIRE P.** Les Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-08, Elsevier, Paris, 1999.
- CONTE-DEVOLX B.** La génétique moléculaire au service de l'endocrinologue. Aspects éthiques et réglementaires. *Informations aux mineurs. Ann Endocrinol* 2005, 66:289-291.
- DE GRAAF J.S., C.J.M. LIPS, J.E. RUTTER, J.M.V. VAN VROONHOVEN.** Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A. *Eur. J. Surg.* 1999, 165: 535-538.
- D'HERBOMEZ M., LECLERC L., VANTYGHM MC., FOURRIER F., PROYE C., WEMEAU JL.** Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay : study of specificity. *Clin. Chim. Acta*, 2001, 311:149-155.
- 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, 22:744-751.
- ENG C., CLAYTON D., SCHUFFENECKER I., LENOIR G., COTE G., GAGEL R.F. 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, 276:1575-1579.
- EISENHOFER G., LENDERS J.W.M., LINEHAN W.M., WALTER M.M., GOLSTEIN D.S., KEISER H.R.** Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340:1872-1879.
- 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 Mut.* 1998, 1:S167-S171.
- FELDMAN GL., EDMONDS MW., AINSWORTH PJ., SCHUFFENECKER I., LENOIR GM., SAXE AW., et al.** Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a RET V804M mutation. *Surgery* 2000, 128:93-98.
- FIFE K.M., BOWER M., HARMER C.L.** Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur. J. Surg. Oncology* 1996, 22:588-591.
- FRANC S., NICCOLI-SIRE P., COHEN R., BARDET S., MAES B., MURAT A., et al and the GETC.A** complete lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 55 :403-409.
- 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, 89:163-168.
- FITZE G, SCHIERZ M, BREDOW J et al.** Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene codon 790:791 germline mutations. *Ann Surg*, 2002, 236:570-575.

- FRANK-RAUE K, KRATTT, HOPPNER W et al.** Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with MEN2, relevance of specific mutations in the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 1996, 135:222-225.
- GIBELIN H, ESIQUE D, JONES C et al.** Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg*, 2005, 92:574-578.
- GIMM O., MARSH D.J., ANDREW S.D., FRILLING A., DAHIA P.L.M., MULLIGAN L.M. 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, 82:3902-3904.
- GIMM O, UKKAT J, NIEDERLE BE et al.** Timing and extend of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations non affecting codon 634. *World J Surg*, 2004, 28:1312-1316.
- GUYETANT S., WION-BARBOT N., ROUSSELET M.C., FRANC B., BIGORGNE J.C., SAINT-ANDRE J.P.** C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a quantitative autopsy study of 112 cases. *Hum. Pathol.* 1994, 25:514-521.
- HAMY A, PESSAUX P, MIRAILLE E et al.** Central neck dissection in the management of sporadic medullary microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005, 31:774-777.
- HENRY JF, DEFECHEREUX T, RAFFAELLI M et al.** Complications of laparoscopic adrenalectomy : results of 169 consecutives procedures. *World J Surg*, 2000, 24:1342-1346.
- HOEGERLE S., ALTEHOEFER C., GHANEM N., MOSER E., NITZSCHE E.** 18F-DOPA positron emission tomography for tumor detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur. J. Nucl. Med.* , 2001, 28:64-71.
- HOFSTRA R.M., FATTORUSO O. QUADRO L., WU Y., LIBROIA A., VERGA U., et al.** A novel point mutation in the intracellular domain of the RET proto-oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82:4176-4178.
- 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. Mut.* 1998, Suppl1:S128-S130.
- HYER SL, K. NEWBOLD, C. HARMER.** Familial thyroid cancer : clinical aspects and prognosis. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31:415-419.
- IACOBONE M., NICCOLI-SIRE P., SEBAG F., DE MICCO C., HENRY JF.** Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted ? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J. Surg.* 2002, 26 :886-890.
- JIMENEZ C, HABRA MA, HUANG SCE et al.** Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma : a new genotype-phenotype correlation in the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:4112-4145.
- KAMEYAMA K, OKINAGA H, TAKAMI H.** Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma. *Biomedicine and pharmacotherapy*, 2004, 58:348-350.
- KARANIKAS G, MOAMENI A, POETZI C et al.** Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:515-519.

KARGES W, DRALLE H, RAUE F et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter : German evidenced-based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112:52-58.

KASERER K., SCHEUBA C., NEUHOLD N., WEINHAUSL A., VIERHAPPER H. et al. C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, 22:722-728.

KASPRZAK L, NOLET S, GABOURY L et al. Familial medullary thyroid carcinoma and proeminent corneal nerves associated with the germline V804M and V778I mutations on the same allele of RET. *J Med Genet*, 2001, 38:784-787.

KEBEBEW E., ITUARTE PHG. SIPERSTEIN AE., DUH QY., CLARK OH. Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000, 88:1139-1148.

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, 14:3103-3106.

KRAEBER-BODERE F., BARBET S., HOEFNAGEL CA., VIERIRA MR., VUILLEZ JP., MURAT A. et al. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent hapten : preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin. Cancer. Res.* 1999, 5 :3190-3198.

KRAIMPS J.L., DENIZOT A., CARNAILLE B., HENRY J.F., PROYE C., BACOURT A., et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: a retrospective french multicentric study. *World J. Surg.* 1996, 20:808-813.

LEBOULLEUX S., TRAVAGLI JP., CAILLOU B., LAPLANCHE A., BIDARD JM., SCHLUMBERGER M., BAUDIN E. Medullary thyroid carcinoma as part of multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome : influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002, 94 :44-50.

LENDERS JW., PACAK K., WALTHER MM., LINEHAN WM., MANNELLI M., FRIBERG P., et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma : which test is best ? *JAMA* 2002, 287 :1427-1434.

LENDERS JWM, EISENHOFER G, MANNELLI M, PACAK K. Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005, 366:665-675.

LESUEUR F, CEBRIAN A, CRANSTON A et al. Homozygous mutations at codon 804 in the RET protooncogene in medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2A patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:3454-3457.

LOMBARDO F., BAUDIN E., CHIEFARI E., ARTURI F., BARDET S., CAILLOU B. et al. Familial medullary thyroid carcinoma : clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87 :1674-1680.

MANIE S., SANTORO M., FUSCO A., BILLAUD M. The RET receptor : function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet.* 2001, 17 :580-589.

MACHENS A, GIMM O, UKKAT J et al. Improved prediction of calcitonin normalisation in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer*, 2000, 88:1909-1915.

MACHENS A, GIMM O, HINZE R et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma : oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:1104-1109.

MACHENS A., HINZE R., THOMUSCH O., DRALLE H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J. Surg.* 2002, 26 :22-28.

MACHENS A, NICCOLI-SIRE P, HOEGEL J et al. AND THE EUROMEN STUDY GROUP. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349:1517-1525.

MACHENS A, BRAUCKOFF, HOLZHAUSEN H et al. Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005a, 90:3999-4003.

MACHENS A, UKKAT J, BRAUCKHOFF O et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Int Med*, 2005, 257:50-59.

MENKO FH, LUIJT RB, DE VALK IA et al. Atypical NEM2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:393-397.

MIRAILLÉ E, IACOBONE M, SEBAG F, HENRY JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30:790-795.

MIYAUCHI A., FUTAMI H., YOKOZAWA T. 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.

MODIGLIANI E., VASEN H.M., RAUE K., DRALLE H., FRILLING A., GHERI R.G., et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 : European study. *J. Intern. Med.* 1995, 238:363-367.

MODIGLIANI E. Les néoplasies endocriniennes de type 2. *Presse Med.* 1998a, 27:628-640.

MODIGLIANI E., COHEN R., CAMPOS M.J., CONTE-DEVOLX B., MAES B., BONEU A., et al. Prognostic factors of survival and biological cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. *Clin. Endocrinol.* 1998b, 48, 265-273.

MURAT A., NICCOLI-SIRE P. Le cancer médullaire de la thyroïde. *Mt endocrinologie.* 2000 2,5:430-437.

D. NEHAR, C. LOMBARD-BOHAST, S. OLIVIERI et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow up of endocrine tumors. *Clin Endocrinol*, 2004, 60: 644-652.

NEUMANN H.P., BAUSCH, B., MCWHINNEY, B.A. BERNHARD, U. GIMM, O., FRANKE G. et al. Germ line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346: 1459-1466.

N'GUYEN L., NICCOLI-SIRE P., CARON P., BASTIE D., MAES B., CHABRIER G et al, and the GETC. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 : a prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 144:37-44.

NICCOLI P., CONTE-DEVOLX B., LEJEUNE P.J., CARAYON P., HENRY J.F., ROUX F., et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann. Endocrinol.* 1996, 57:15-21.

NICCOLI P., WION-BARBOT N., CARON P., HENRY J.F., DE MICCO C., SAINT ANDRE J.P., et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82:338-341.

NICCOLI-SIRE P. MURAT A., BAUDIN E., HENRY J.F., PROYE C., BIGORGNE J.C. et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers : results in 71 thyroidectomized patients. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141 :468-474.

NICCOLI-SIRE P., MURAT A., ROHMER V., FRANC S., CHABRIER G., BALDET L, et al and the GETC. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations : phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(8):3746-3753.

NICCOLI-SIRE P, A. MURAT, V. ROHMER et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations ? *Surgery*, 2003, 134:1029-1037.

NOCERA M, BAUDIN E., PELLEGRITTI G., CAILLEUX AF., MECHELANY-CORONE C., SCHLUMBERGER M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-steptozotocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br. J. Cancer* 2000, 83:715-718.

O'RIORDAIN, DS, O'BRIEN T, WEAVER AL et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B. *Surgery*, 1994, 116:1017-1023.

PACAK K, ILIAS I, ADAMS KT, EISENHOFER G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma : focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Int Med*, 2005, 257:60-68.

PEIX JL., BRAUN P., SAADAT M., BERGER N., EL KHASSEN M., MANCINI F. occult micro medullary thyroid carcinoma : therapeutic strategy and follow-up. *World J. Surg.* 2000, 24:1373-1376.

PIGNY P., BAUTERS C., WEMEAU J.L., HOUCHE M.L., CREPIN M., CARON P. et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999,4:1700-1704.

QUAYLE FJ, MOLEY JF. Medullary thyroid carcinoma including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol*, 2005, 89:122-129.

REY JM., BROUILLET JP., FONTENEAU-ALLAIRE J., BONEU A., BASTIE D., MAUDELONDE T., PUJOL P. Novel germline RET mutation segregating with papillary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes Cancer* 2001, 32: 320-325.

SANSO GE., DOMENE IIM., GARCIA R., PUSIOL E., ROQUE M., RING A. 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 :323-330.

SCHUFFENECKER I, VIRALLY-MONOD M, BROHET R et al. Risk and penetrance of primary-hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the *RET* proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:487-491.

SCOLLO C, E. BAUDIN, JP. TRAVAGLI et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2070-2075.

SKINNER MA, MOLEY JA, DILLEY WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Eng J Med*, 2005, 353:1105-1113.

SMITH D.P., HOUGHTON C., PONDER B.A. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo NEM2B. *Oncogene* 1997, 15:1213-1217.

STEIN R., CHEN S., RED L. RICHEL H., GOLDENBERG DM. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma. Effectiveness of dacarbazine. *Cancer* 2002, 94 :51-61.

SZAKALL S., ESIK O., BAJZIK G., REPA I., DABASI G. SINKOVICS I. et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl. Med.* 2002, 43 :66-71.

TAMAGNINI P., BERNANTE P., PIOTTO A., TONIATO A., PELIZZO MR. Réintervention pour carcinome médullaire de la thyroïde : résultats à long terme. *Ann. Chir.* 2001, 126 :762-767.

TAMAGNINI P, IACOBONE M, SEBAG F et al. Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 2005, 92:449-453.

TESSITORE A., SISINI AA., PASQUALI D., CARDONE M., VITALE D., BELLASTELLA A., COLANTUONI V. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:3522-3527.

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 :713-717.

VIERHAPPER H, RABER W, BIEGLMAYER C et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:1589-1593.

VITALE G., CARAGLIA M., CICCARELLI A., LUPOLI G., ABBRUZZESE A., TAGLIAFERRI P., LUPOLI GI. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001, 91 :1797-1808.

WEISE M., MERKE DP., PACAK K., WALTHER MM., EISENHOFER G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87:1955-1960.

WHANG K.T., STEINWALD P., WHITE J.C., NYLEN E.S., SNIDER R.H., SIMON G.L. et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83:3296-3301.

WION-BARBOT N., SCHUFFENECKER I., NICCOLI P., CONTE-DEVOLX B., LECOMTE P., HOUDENT C., 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.* 1997, 58:302-308.

YEN TW, SHAPIRO SE, GAGEL RF et al. Medullary thyroid carcinoma : results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery*, 2003, 134:890-901.

Formulaire d'Information et de Consentement de Participation aux Fichiers du GTE

Le Dr _____ m'a informé(e) de l'existence de **Fichiers Nationaux** de patients porteurs de **tumeur(s) endocrine(s) sporadique(s) ou héréditaire(s)**. Ces fichiers sont gérés par le **Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE)** et déclarés à la **Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**.

Le GTE a pour but de développer, d'étudier et de comparer les méthodes diagnostiques et thérapeutiques mises en oeuvre pour ces pathologies, dont la rareté impose de regrouper les données de plusieurs centres, afin d'améliorer la prise en charge de chacun des patients.

Parmi les méthodes de diagnostic et de suivi, ont pu être effectués une recherche généalogique, une analyse génétique, des dosages biologiques, des analyses sur des prélèvements tissulaires, sur moi-même et éventuellement chez mes enfants mineurs.

J'ai été informé(e) de la réalisation de ces types de prélèvements pour lesquels je donne mon consentement. J'accepte que les résultats de ces analyses soient transmis aux fichiers du GTE.

Les données me concernant seront transmises aux responsables médecins du GTE qui auront connaissance de mon identité et qui attribueront à mon dossier un code confidentiel. L'analyse des données à partir du fichier sera non nominative.

L'inclusion dans les fichiers n'influencera en rien le traitement et le suivi de ma maladie, sous la responsabilité du Dr _____.

Je soussigné(e).....

donne mon accord pour ces analyses et l'inclusion de ces données dans les fichiers du GTE.

Lu et Approuvé le _____ à _____

CONSENTEMENT ECRIT
POUR UNE ETUDE GENETIQUE A DES FINS MEDICALES

Je soussigné(e), Monsieur, Madame.....

Atteste, que conformément au décret n° 2000-570 du 23 juin 2000, j'ai donné mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique à partir d'une prise de sang.

sur moi-même
 sur mon enfant mineur dénommé.....
né(e) le

Cette analyse repose sur l'étude de mon patrimoine génétique (ADN).

Elle a pour but de déterminer s'il existe une anomalie sur le gène impliquée dans la maladie suivante (*en clair*) :.....

pour laquelle je suis suivi
 pour laquelle mon enfant est suivi
 présente dans ma famille (dépistage familial des sujets génétiquement à risque)

Cette prise de sang ne pourra être utilisée à une autre fin, sans mon accord préalable.

Mon accord devra être recueilli pour la réalisation d'une enquête familiale. **Dans cette hypothèse, il m'appartiendra de prendre les contacts nécessaires auprès de membres de ma famille.**

Je reconnais avoir eu une information claire et complète sur cette analyse génétique et la maladie qui lui est associée, la possibilité de poser toute question complémentaire et avoir obtenu les réponses adéquates.

Les résultats me seront rendus et expliqués par le médecin qui a prescrit l'analyse. Les résultats ne seront transmis à aucun membre de ma famille. Si cette transmission apparaissait médicalement essentielle, elle n'interviendrait qu'avec mon accord.

Fait à.....,le.....

Signature

LABORATOIRES REALISANT L'ANALYSE DU PROTO-ONCOGENE RET

Pr Y. MALTHIERY/Dr F. SAVAGNER

Laboratoire de Biochimie-Biologie Moléculaire
CHU d'Angers, 4, rue Larrey
49033 **ANGERS** cedex 01
Tél. : 02 41 35 33 14 ; Fax. : 02 41 39 40 17
e.mail. : yvmalthiery@chu-angers.fr
frsavagner@chu-angers.fr

Pr N. PORCHET/Dr P. PIGNY

Laboratoire de Biochimie Endocrinologique
et de Biologie Moléculaire
Clinique Marc Linquette-USNA
CHU de Lille, 6 rue du Pr Laguesse
59037 **LILLE** Cedex
Tél. : 03 20 44 69 00 ; Fax. : 03 20 44 69 85
e.mail. : nporchet@chru-lille.fr
p-pigny@chru-lille.fr

Pr A. CALENDER/Dr S. GIRAUD

Laboratoire de Génétique, Pavillon E
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval
69437 **LYON** Cedex 03
Tél. : 04 72 11 73 80 ; Fax. : 04 72 11 73 81
e.mail. : calender@chu-lyon1.fr

Pr T. MAUDELONDE/Dr P. PUJOL

Laboratoire de Biologie Cellulaire
Hôpital Arnaud de Villeneuve
Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 **MONTPELLIER**
Tél. : 04 67 33 58 77 ; Fax. : 04 67 33 95 90
e.mail. : bio-cel-sec@chu-montpellier.fr

Dr S. BEZIEAU

Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Hôtel Dieu, 9, quai Moncoussu
44035 **NANTES** Cedex
Tél/Fax : 02 40 08 40 20
e mail : stephane.bezieau@chu-nantes.fr

Pr ML. KOTTLER/Mr H. MITTRE

Dr V. BARBU

Laboratoire Commun de Biologie Moléculaire
Hôpital Saint Antoine, 184, rue du Faubourg St
Antoine
75571 **PARIS** Cedex 12
Tél. : 01 49 28 28 09 ; Fax. : 01 49 28 22 06
e.mail. : barbu@st-antoine.inserm.fr

Dr A. CARRIE

Unité de Génétique Moléculaire
CH Pitié-Salpêtrière, 91, Boulevard de l'hôpital
75634 **PARIS** cedex 13
Tél. : 01 40 77 98 14 ; Fax. : 01 40 77 95 92
e.mail. : carrie@psl.aphp.fr

Pr X. JEUNEMAITRE/Dr AP. GIMENEZ-ROQUEPLO

Laboratoire de Génétique
Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue
Leblanc
75908 **PARIS** cedex 15
Tél. : 01 56 09 38 81/78 ; Fax : 01 56 09 38 84
e mail : xavier.jeunemaitre@aphp.fr
anne-paule.gimenez@aphp.fr

Dr. B. BRESSAC de PAILLERETS

Département de Biologie Clinique
Institut Gustave Roussy
94 805 **VILLEJUIF** cedex
Tél. : 01 42 11 40 23/54 90 ; Fax : 01 42 11 52 67
e mail : bressac@igr.fr

Pr D.GAILLARD/Dr MC. GORISSE/Dr C. DELVINCOURT

Service de Génétique et Biologie de la Reproduction
CHU de REIMS, 45 rue Cognacq Jay
51092 **REIMS** Cedex
Tél. : 03 26 50 42 77/62
Fax. : 03 26 50 44 94/42
e mail : chantal.delvincourt@reims.fnclcc.fr
marie-claude.gorisse@reims.fnclcc.fr

Pr A. ENJALBERT/Dr A. BARLIER

Laboratoire de Biochimie- Biologie Moléculaire

Département de Génétique et Reproduction
CHU de Caen, Avenue Clémenceau
14033 CAEN cedex
Tél. : 02 31 27 25 04
Fax : 02 31 27 26 58
e mail : kottler-ml@chu-caen.fr
mittre-h@chu-caen.fr

Hôpital de la Conception
147 Bd Baille
13385 MARSEILLE cedex 05
Tél. : 04 91 38 39 16
Fax : 04 91 38 30 12
e mail : alain.enjalbert@ap-hm.fr
anne.barlier@ap-hm.fr

FCMT/NEM2

Séquençage Gène RET Entier

◆ **Etat civil du patient** (ou étiquette)

Nom marital :

Nom JF :

Prénom :

Date de Naissance :

◆ **Enquête familiale** : joindre arbre généalogique
(Si contexte familial décrire pour chacun des sujets atteints le phénotype histologique)

◆ **Analyse RET de routine (7 exons)**

Résultats :

date :

Laboratoire

◆ **Renseignements Cliniques motivant le séquençage du gène entier**

(préciser en particulier les caractéristiques du CMT, de l'HCC)

◆ **Conditions de prélèvement et d'envoi**

- sang total (20 ml) sur tube EDTA, conservation à température ambiante (2 tubes si possible)
- envoi dans un emballage protégeant des chocs, à température ambiante par la poste, en colissimo
- les prélèvements doivent parvenir sous 48h maximum (éviter d'expédier le vendredi pour que les prélèvements puissent être traités dès leur arrivé)

La lettre de consentement est **obligatoire** et sa photocopie doit être jointe à l'envoi.

◆ **Les prélèvements sont à adresser à :**

Docteur Anne BARLIER

Laboratoire de Biochimie-Biologie Moléculaire Pr. CARAYON, Hôpital de la Conception

147 Bd Baille, 13385 Marseille cedex 05

Tel : 04 91 38 39 16 Fax : 04 91 38 30 12

FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNEES

Vous trouverez dans les pages suivantes le dossier de saisie pour la base informatisée NEM2 du GTE.

Le fichier n'a pas la vocation d'exhaustivité qui est celle des registres. Plus que la quantité, nous souhaitons privilégier la qualité du recueil des données, seule capable de permettre une exploitation optimale des données pour les travaux collaboratifs.

Ces données que vous nous adressez permettent d'attribuer un **N° de Cas** et de **Famille** et d'exploiter les données médicales concernant les patients de façon évolutive.

Les formulaires sont à adresser à :

Pr. Patricia NICCOLI-SIRE

Service d'Endocrinologie

Hôpital la Timone

254 rue St Pierre

13385 Marseille cedex 05

Tél : 04.91.38.65.97

Fax : 04.91.38.45.42

E mail : patricia.niccoli-sire @ap-hmfr

Merci d'avance de votre collaboration.

G.T.E - FICHER NEM2

Dossier de Saisie 2006

RENSEIGNEMENTS PATIENT

Numéro d'identification du cas

Numéro de famille

NOM

.....

NOM DE JEUNE FILLE

.....

Prénom

.....

Sexe (M ou F)

Date de naissance

Nom du méd. responsable :

.....

Centre (ville) :

.....

GENETIQUE PATIENT

Mutation

-non recherchée
-non identifiée
-connue

Codon

Exon

Type

PATIENT

Décédé du CMT

Date de décès

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DU CMT

Date du diagnostic :

Nodule clinique unique
Goitre
Adénopathie
Métastase

Poumon
Os
Foie

Fortuite

Enquête familiale

Dépistage

génétique

PHENOTYPE

NEM 2A
NEM 2B
FMTC
CMT apparemment sporadique
CMT sporadique vrai

BIOLOGIE INITIALE

Calcitonine

Valeur (en pg/ml)

Test Pg

Valeur à 0' (en pg/ml)

Valeur du pic (en pg/ml)

ACE

Valeur (en ng/ml)

Normale inférieure à

TRAITEMENT :

Abstention

Ou Protocole opératoire à joindre

Radiothérapie cervico-médiastinale et/ou des métastases

Chimiothérapie

Autre traitement (en clair)

HISTOLOGIE : Compte rendu à joindre

EVOLUTION POST-OPÉRATOIRE CMT

Date de consultation :

Calcitonine

Valeur (en pg/ml)

Normale inférieure à (ou nom de la trousse)

Test Pg

Valeur à 0' (en pg/ml)

Valeur du pic (en pg/ml)

ACE

Valeur (en ng/ml)

Normale inférieure à

METASTASES

Adénopathie(s) cervicale(s)	Os	
Adénopathie(s) médiastinale(s)		Foie
Poumon		
Autre (en clair)		

PHEOCHROMOCYTOME

Non

Phéochromocytome gauche
Phéochromocytome droit
Phéochromocytome ectopique
Phéo malin

CR Op et Histo à joindre

HYPERPARATHYROIDIE

Non

Adénome unique
Adénomes multiples
Nombre

Hyperplasie

CR Op et Histo à joindre