

COMMUNICATION

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde

MOTS-CLÉS : CARCINOME MÉDULLAIRE. TUMEURS DE LA THYROÏDE/CHIRURGIE. MALADIES GÉNÉTIQUES CONGÉNITALES

Prophylactic thyroidectomy in medullary thyroid cancer

KEY-WORDS (Index medicus) : CARCINOMA MEDULLARY. THYROID NEOPLASMS/SURGERY. GENETIC DISEASES INBORN.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Jean-Louis PEIX *, Jean Christophe LIFANTE, Françoise BORSON CHAZOT, Sophie GIRAUD

RESUMÉ

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est génétiquement déterminé par une mutation du proto oncogène RET dans 30 à 35 % des cas. Cette mutation peut siéger sur différents exons situés sur le chromosome 10 et il existe une relation génotype-phénotype conditionnant l'âge de survenue du CMT. Il existe trois phénotypes regroupant les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2 A et B) et les cancers médullaires isolés et familiaux (FMTC). Selon le génotype, trois groupes ont été individualisés : à très haut risque (niveau 3), à haut risque (niveau 2) et à risque plus faible (niveau 1). Il a été proposé une chirurgie à visée prophylactique dans les premiers mois de vie des sujets du niveau 3 et avant l'âge de cinq ans pour ceux du niveau 2. Les recommandations sont moins précises pour les sujets du niveau 1 pour lesquels le taux de calcitonine joue un rôle important dans la décision thérapeutique et où l'histoire familiale doit également être prise en compte. Notre expérience concerne seize sujets opérés dans un but prophylactique. Quel que soit la mutation, tous les enfants ont été guéris si le taux de calcitonine pré opératoire était normal. Cependant on constate, pour des raisons tenant essentiellement à un diagnostic tardif et une réticence familiale à accepter une thyroïdectomie chez le petit enfant, une prise en charge chirurgicale souvent plus tardive que ne le proposent les recommandations.

* Chirurgie digestive et endocrinienne, Centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du grand Revoyet — 69495 Pierre-Bénite cedex ; e-mail : jean-louis.peix@chu-lyon.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Louis PEIX, même adresse

Article reçu le 9 janvier 2012, accepté le 14 mai 2012

SUMMARY

Medullary thyroid cancer (MTC) is genetically determined in 30 % to 35 % of cases, notably through multiple mutations in the RET protooncogene located on chromosome 10, for which a genotype-phenotype relationship determines age of onset. There are three phenotypes: MEN 2 A and B, and isolated familial MTC. The type of mutation determines 3 levels of aggressiveness. Current guidelines recommend thyroidectomy during the first months of life for patients with very-high-risk (level 3) mutations and before 5 years of age for high-risk (level 2) mutations. There are no precise recommendations for lower-risk mutations, for which the surgical decision also depends on the calcitonin level and family history. We describe 18 patients who underwent prophylactic surgery. Regardless of the mutation, all patients with a normal preoperative calcitonin level were cured. However, surgery was performed later than recommended, for various reasons, including late genetic diagnosis and parents' opposition.

INTRODUCTION

La chirurgie prophylactique du cancer se définit comme l'éradication d'un organe avant la survenue du cancer, qu'il s'agisse d'un organe sain ou porteur de lésion bénigne susceptible de dégénérer. La réalisation d'un geste de chirurgie prophylactique nécessite donc de pouvoir sélectionner les patients exposés au cancer. Le développement de la biologie moléculaire autorisant des études génétiques précises permet en fonction des pathologies et du contexte familial, de dépister les patients exposés au cancer. Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5 à 10 % des cancers thyroïdiens. À la différence des cancers différenciés, de souche folliculaire, il se développe à partir des cellules C et possède donc un marqueur biologique spécifique, la calcitonine. Seule l'éradication chirurgicale du cancer encore limité au corps thyroïde ou présentant une extension limitée aux adénopathies cervicales permet d'obtenir la guérison en l'absence de traitement adjuvant efficace. Le dosage systématique de la calcitonine sérique a été proposé devant toute pathologie thyroïdienne et avant toute thyroïdectomie pour permettre un diagnostic précoce du CMT et réaliser un traitement adapté [1]. Il représente le seul procédé efficace de diagnostic précoce des formes sporadiques.

Le CMT, dans sa forme génétiquement déterminée, constitue 30 à 35 % des CMT. Il se développe dans le cadre d'une NEM 2, en rapport avec une mutation germinale dominante d'un proto oncogène, le gène RET, qui est situé sur le chromosome 10, codant un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. La bonne corrélation génotype-phénotype associée à une pénétrance de près de 100 % permet d'envisager la chirurgie prophylactique de ces cancers.

Bases de la chirurgie prophylactique du CMT [2]

Il existe trois phénotypes bien distincts :

La NEM 2 A qui représente 60 % des cas. Le cancer médullaire de survenue pratiquement constante est associé à des phéochromocytomes surrenaliens chez 20 à 50 % des patients et à une hyperparathyroïdie primaire, en règle d'intensité modérée chez 5 à 20 %. La NEM 2 B est rare, moins de 5 %. Elle se caractérise par un cancer médullaire très précoce et agressif, les phéochromocytomes surviennent ultérieurement dans la moitié des cas. Il existe un Habitus Marfanoïde, une ganglio neuromatose mais pas d'hyperparathyroïdie primaire. Le cancer médullaire familiale (FMTC) représente 35 % des formes génétiquement déterminées. Là encore, le cancer médullaire est constant, mais demeure la seule manifestation clinique.

Les mutations du gène RET sont multiples, situées dans les exons 10, 11, 13, 14 et 15, exceptionnellement 8 et 16. Les mutations correspondant au phénotype NEM 2 A sont principalement situées dans l'exon 11 (codon 634). Cette seule mutation représente 48 % de la totalité des mutations RET et 85 % des NEM 2 A [3]. Les mutations associées au phénotype NEM 2 B sont presque exclusivement une altération du codon 918 (M918T, exon 16), elles sont à l'origine de 98 % du phénotype NEM 2 B. De rares mutations du codon 883 à l'origine de phénotypes NEM 2B (exon 15) ont été rapportées dans quelques familles [4].

Les mutations associées au phénotype FMTC sont dans 40 % des cas, des mutations RET dans l'exon 10 (codon 609-611-618-620), ces deux derniers représentent 38 % des cas [5]. Dans les 60 % autres de FMTC, les mutations sont localisées dans les exons 14, principalement 804 et 844, mais aussi dans les exons 13 et 15.

La constatation d'une relation génotype — phénotype marquée incluant l'agressivité du cancer et donc l'âge d'apparition du CMT a permis de proposer une chirurgie à visée prophylactique, chez des patients appartenant à des familles identifiées [6]. Sous l'effet de la mutation RET, le CMT succède à une phase de développement d'îlots d'hyperplasie des cellules C, multiples et bilatéraux dans le corps thyroïde, puis apparaissent des foyers de micro cancer puis de cancer invasif [7].

À la différence de la chirurgie du cancer proposée à un stade précoce qui correspond au micro cancer sans atteinte ganglionnaire, la chirurgie prophylactique s'adresse à un corps thyroïde indemne de cancer et donc encore normal ou présentant au maximum une hyperplasie des cellules C.

En 2001, des recommandations sur la chirurgie prophylactique des cancers médullaires génétiquement déterminés, reposant sur le type de mutation et l'agressivité correspondante du cancer, ont été publiées. Les patients porteurs de mutations étaient classés selon trois groupes [8] : pour le groupe 3, **mutations à très haut risque** correspondant à la NEM 2 B (mutation 918-883), la chirurgie était recommandée le plus tôt possible avant la première année de vie. Pour le groupe 2, **mutations à haut risque**, principalement la mutation 634 des NEM 2 A, mais également les mutations 611, 618 et 620 sur les exons 10 et 11, la chirurgie était recommandée avant l'âge de

cinq ans. Pour le groupe 1, **mutations à faible risque** (mutation 609-768-790-791-804-891) il n'était pas donné de recommandation précise, l'âge de la chirurgie variant selon le contexte familial entre l'âge de cinq ans et l'âge de dix ans.

D'autres recommandations ont été ultérieurement apportées, Euromen [7], American Thyroid Association en 2009 [9] confortées par des études cliniques ultérieures [10]. Cette dernière classant les patients en quatre groupes, n'entraînait pas de modification des âges de prise en charge précédemment proposés.

L'âge de l'indication opératoire pour la chirurgie prophylactique ne reposait pas uniquement sur la mutation, mais également sur le taux de calcitonine. En effet, ce dosage constitue un élément essentiel de la décision thérapeutique, en particulier pour les mutations de type 2 et surtout de type 1.

Devant l'impossibilité d'obtenir actuellement des tests de stimulation par la penta gastrine, très utile dans un tel contexte, nous ne disposons aujourd'hui en France, que du dosage de calcitonine basal dont le taux normal est inférieur à 10 pg/ml, avec les trousses de dosage immunométriques. Chez un sujet porteur d'un phénotype NEM 2, ou FMTC, un niveau basal supérieur à 10 pg/ml doit être considéré comme pathologique [7]. Si la limite supérieure de la normalité du taux de calcitonine est bien définie chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, elle reste imprécise chez l'enfant de moins de trois ans [11]. En outre il n'existe pas de valeur discriminante précisant la limite entre l'hyperplasie des cellules C et le micro cancer [12]. Cependant deux séries récentes ne retrouvent pas d'extension extra thyroïdienne pour des valeurs de calcitonine basale inférieures à 30 pg/ml pour l'une et 60 pg/ml pour l'autre [13, 14].

Pour les mutations siégeant dans l'exon 10 ou 11 et correspondant principalement à la NEM 2 A avec la mutation 634, la prévalence du cancer à l'âge de cinq ans, varie de 50 à 60 % mais la possibilité d'un micro cancer avant l'âge de deux ans a été rapportée [15, 16, 7, 17]. De même si l'atteinte ganglionnaire est considérée comme exceptionnelle avant l'âge de dix ans [18], elle a été rapportée dès l'âge de cinq ans et onze mois [19].

L'indication opératoire de chirurgie prophylactique à l'âge de cinq ans, correspond donc à la limite supérieure d'une fourchette d'âge dont la limite inférieure demeure imprécise (deux ans, trois ans ?). La constatation d'une élévation du dosage de calcitonine constitue quelque soit l'âge, une indication opératoire formelle et l'évolution se fait vers la proposition d'une chirurgie prophylactique de plus en plus précoce autours de l'âge de deux ans [2]. Pour les mutations siégeant sur les exons 13-14-15, et correspondant en pratique le plus souvent à des FMTC, l'agressivité tumorale est très faible. Sur 84 patients opérés à des âges compris entre 32 et 44 ans, 10 ne présentaient aucune pathologie des cellules C et 28 une simple hyperplasie des cellules C [20]. À l'inverse des micro cancers ont été retrouvés dès l'âge de quatre ans pour une mutation 804 et entre dix et treize ans pour des mutations 790, 791 et 891 [17, 21, 22].

Il est donc, dans ce contexte, impossible de préciser un âge optimal pour la chirurgie prophylactique et outre le taux de calcitonine qui constitue là encore une indication

opératoire formelle en cas d'élévation, l'étude de l'histoire familiale du cancer est essentielle et conditionne la prise en charge et l'âge de la chirurgie. En cas de mutation 790, une décision prise au coup par coup à la place d'une thyroïdectomie prophylactique systématique a même été proposée [23].

Évoquer la chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde amène à préciser le geste. En effet, classiquement, la chirurgie du CMT impose d'associer à la thyroïdectomie totale un curage ganglionnaire au minimum du compartiment central [2]. En cas de chirurgie prophylactique où le cancer n'est pas encore développé, la thyroïdectomie totale seule est suffisante. Elle présente l'avantage d'une morbidité moindre par rapport au curage central qui majore de façon marquée, les risques d'hypocalcémie post opératoires et de façon moins nette, le taux de paralysie récurrentielle [24]. Il convient donc pour proposer une thyroïdectomie totale isolée, d'avoir la certitude que le patient ne présente pas de cancer et donc un risque nul d'atteinte ganglionnaire, élément essentiel du pronostic : chez l'enfant, la guérison à dix ans est de 100 % après chirurgie d'un CMT en l'absence d'atteinte ganglionnaire, elle chute à 84 %, en cas d'atteinte ganglionnaire [25].

Dans les mutations de très hauts risques, où le cancer médullaire est présent dès les premiers mois de la vie et où le risque d'atteinte ganglionnaire apparaît dès la première année, le curage central prophylactique sera systématiquement associé.

Dans les mutations à hauts risques, la thyroïdectomie totale isolée pourra être proposée, chez des patients opérés avant l'âge de cinq ans, parfois plus tôt si l'histoire familiale l'impose, à condition que le taux de calcitonine basal ne soit pas élevé. Pour les mutations à plus faibles risques, de niveau 1, plus que l'âge, qui dans certaines familles peut être très supérieur à dix ans, c'est la normalité du taux basal de calcitonine qui autorisera une simple thyroïdectomie totale.

Matériel et méthodes (Tableau 1)

De 1986 à 2011, 198 patients ont été traités dans le service d'un cancer médullaire de la thyroïde. Parmi eux, 16 patients ont été opérés à visée prophylactique.

Deux d'entre eux présentaient une mutation considérée initialement à très haut risque (niveau 3). Un enfant a été opéré à l'âge de deux ans et sept mois, porteur d'une mutation au codon 883 sur l'exon 15. Le taux de calcitonine basale était à 29 pg/ml. Une thyroïdectomie totale a été réalisée associée à un curage du compartiment central. Un deuxième patient, âgé de douze ans, présentant un dosage de calcitonine basale normale, était porteur d'une mutation sur le codon 918 (M918V). Cette mutation, atypique, est peu agressive, elle ne correspond pas aux classiques mutations 918 des NEM 2 B. La maladie a été diagnostiquée après chirurgie d'un goitre chez le père âgé de 54 ans lorsque l'anatomopathologiste a retrouvé sur la pièce de thyroïdectomie un carcinome médullaire associée à une extension ganglionnaire.

TABLEAU 1

| Mutation | Sexe | Age | CT N | CT>N | THT | THT + CC |
|-----------|------|-----|-----------|-----------|-----|----------|
| 634 (11) | ♀ | 10 | | 37 pg/ml | + | |
| 634 (11) | ♂ | 5 | | | + | |
| 634 (11) | ♂ | 8 | | 49 pg/ml | | + |
| 634 (11) | ♀* | 8 | | 23 pg/ml | | + |
| 634 (11) | ♂* | 14 | | 23 pg/ml | | + |
| 634 (11) | ♀ | 3 | | 14 pg/ml | + | |
| 768 (13) | ♀ | 7 | 7 pg/ml | | + | |
| 804 (14) | ♂ | 4 | 4 pg/ml | | + | |
| 804 (14) | ♀ | 6 | 3 pg/ml | | + | |
| 804 (14) | ♂ | 3 | 2 pg/ml | | + | |
| 804 (14) | ♂ | 32 | 3 pg/ml | | + | |
| 804 (14) | ♂ | 47 | | 15,4pg/ml | + | |
| 891 (15) | ♂ | 9 | 2,5 pg/ml | | + | |
| 891 (15) | ♂ | 6 | 2 pg/ml | | + | |
| 883 (15) | ♂ | 2 | | 29 pg/ml | | + |
| 918+ (15) | ♂ | 12 | 5,7 pg/ml | | + | |

* frère et sœur opérés à 24 H d'intervalle

+ Mutation 918 différente des mutations classiques NEM 2 B

Cette famille ne présentait pas un phénotype NEM 2 B.

- Six enfants étaient porteurs d'une mutation à hauts risques (niveau 2) intéressant le codon 634. Ils étaient âgés lors de la chirurgie de trois à quatorze ans, quatre d'entre eux de dix ans ou moins. Tous les patients présentaient un taux de calcitonine basale pré-opératoire supra-normal de 14 à 49 pg/ml. Tous les patients ont subi une thyroïdectomie totale associée pour trois d'entre eux à un curage du compartiment central.
- Huit patients présentaient des mutations de faible risque (niveau 1). Un sur l'exon 13 (codon 768), cinq sur l'exon 14 (codon 804) et deux sur l'exon 15 (codon 891). Tous ces patients ont été opérés entre l'âge de 3 ans et 47 ans. Six d'entre eux étaient âgés de moins de dix ans lors de l'intervention. Sept d'entre eux présentaient un dosage de calcitonine pré-opératoire basale normal, le plus âgé (47 ans) présentait un dosage de calcitonine basale légèrement supra-normal (15,4 pg/ml). Tous les patients ont subi une thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire.

Résultats (Tableau 2)

Les suites opératoires de ces patients ont toutes été simples, aucun d'entre eux n'a présenté de paralysie récurrentielle post-opératoire, aucun d'entre eux n'a présenté d'hypocalcémie définitive.

Les deux patients « étiquetés » à très haut risque, présentaient pour le porteur de la mutation 883, âgé de deux ans, un foyer de micro-cancer sans atteinte ganglionnaire. Il est vivant sans récurrence, guéri biologiquement avec un recul de deux ans. L'adolescent de douze ans, présentant une mutation 918 atypique et un taux de calcitonine basale normale, présentait quelques foyers d'hyperplasie bilatérale des cellules C. Il est guéri biologiquement avec un recul d'un an.

TABLEAU 2

| Mutation | Sexe | Age | Thyr. N | HCC | Micro KC No | Micro KC N+ | Recul | Guéri Bio |
|-----------------------|------|-----|---------|-----|----------------|-------------|--------|-----------|
| 634 (11) | ♀ | 10 | | | + | | 18 ans | + |
| 634 (11) | ♂ | 5 | | | + | | 17 ans | + |
| 634 (11) | ♂ | 8 | | | + | | 14 ans | + |
| 634 (11) | ♀* | 8 | | | + | | 6 ans | + |
| 634 (11) | ♂* | 14 | | | + | | 6 ans | + |
| 634 (11) | ♀ | 3 | | + | | | 3 ans | + |
| 768 (13) | ♀ | 7 | | | + ⁹ | | 6 mois | + |
| 804 (14) | ♂ | 4 | + | | | | 9 ans | + |
| 804 (14) | ♀ | 6 | | ± | | | 7 ans | + |
| 804 (14) | ♂ | 3 | + | | | | 6 ans | + |
| 804 (14) | ♂ | 32 | | + | | | 4 ans | + |
| 804 (14) | ♂ | 47 | | + | | | 2 ans | |
| 891 (15) | ♂ | 9 | + | | | | 6 ans | + |
| 891 (15) | ♂ | 6 | + | | | | 6 ans | + |
| 883 (15) | ♂ | 2 | | | + | | 2 ans | + |
| 918 ⁺ (15) | ♂ | 12 | | + | | | 1 an | + |

* frère et sœur opérés à 24 H d'intervalle

⁹ Diagnostic de micro-cancer (Ø 0,05 mm) après relecture. Première lecture : HCC

+ Mutation 918 différente des mutations classiques NEM 2 B

Les six patients porteurs d'une mutation à haut risque (634) présentaient pour le plus jeune d'entre eux (trois ans) des foyers d'hyperplasie des cellules C sans micro-carcinome. Tous les autres patients étaient porteurs de micro-cancer sans

atteinte ganglionnaire. Ces patients sont tous guéris cliniquement et biologiquement avec un recul variant de trois à dix-huit ans.

Enfin les patients porteurs de mutation à faible risque présentaient pour la mutation 668 avec une calcitonine pré-opératoire normale chez une enfant de sept ans, des foyers d'hyperplasie des cellules C qui après relecture des lames a abouti au diagnostic de micro-cancer de 0,05 mm de diamètre. Cette patiente est guérie avec un recul de six mois. Cinq patients porteurs d'une mutation 804 dont quatre d'entre eux avaient un taux de calcitonine pré-opératoire normal, présentaient pour deux d'entre eux un parenchyme thyroïdien normal, un troisième était porteur de rares foyers débutant d'hyperplasie des cellules C, le quatrième de foyers d'hyperplasie des cellules C. Le cinquième patient, âgé de 47 ans qui avait un taux de calcitonine légèrement supra-normal était également porteur de foyers d'hyperplasie des cellules C. Tous ces patients sont guéris biologiquement après une simple thyroïdectomie totale avec un recul variant de deux ans à neuf ans.

Deux patients porteurs d'une mutation 891 qui avaient un taux de calcitonine pré-opératoire normal, présentaient après thyroïdectomie totale une glande thyroïde normale. Ils sont tous deux guéris biologiquement avec un recul de deux ans.

Commentaires

Le cancer médullaire de la thyroïde dans sa forme génétiquement déterminée représente grâce à sa corrélation génotype-phénotype un rare modèle de chirurgie prophylactique du cancer.

Certains concernant cette prise en charge thérapeutique points doivent être soulignés.

Les mutations à très hauts risques, MEN 2 B, représentent l'indication idéale d'une chirurgie prophylactique très précoce compte tenu de la constante agressivité du cancer. Elle est en pratique rarement possible. En effet, la moitié des mutations MEN 2 B sont des mutations de novo, sans antécédent familial [26]. Le caractère asymptomatique de la pathologie thyroïdienne dans les premiers mois, voire les premières années de la vie, ne permet pas le diagnostic de la maladie [27]. Celui-ci ne repose, en pratique que sur la constatation d'un habitus spécifique ou de troubles liés au phénotype (pseudo Hirschprung). Compte tenu du caractère exceptionnel de cette affection, il n'est pas conseillé de réaliser systématiquement à la naissance, un dosage de calcitonine qui permettrait d'alerter le clinicien. La chirurgie est donc réalisée à un stade tardif, de cancer déjà associé à une extension ganglionnaire.

Dans les quelques cas de mutations 883, moins agressives que les mutations 918 [28] ce qui permet aux sujets atteints de se reproduire, le diagnostic peut être réalisé précocement du fait du contexte familial mais il existe souvent une réticence parentale à accepter l'idée d'une thyroïdectomie très précoce.

Pour les mutations à hauts risques, principalement la mutation 634 des NEM 2 A, on retrouve la même difficulté à obtenir un consensus entre l'équipe médicale et les

parents pour une chirurgie avant l'âge de cinq ans. Bien souvent la chirurgie est effectuée plus tardivement et en 2006, seulement 15 % des porteurs de la mutation 634 avaient été opérés en France avant l'âge de quinze ans [29]. Si une chirurgie tardive compte tenu des recommandations reste compatible avec la guérison des patients, les résultats se dégradent en fonction de l'âge de la chirurgie [30]. Skinner en 2007, rapportait que tous les enfants de sa série opérés avant l'âge de sept ans, étaient guéris, alors que six des vingt-deux opérés après l'âge de huit ans conservaient un taux anormal de calcitonine post opératoire [18].

Si 100 % des patients porteurs de mutation de niveau 1 étaient guéris après la chirurgie, on ne retrouvait que 86 % de guérison en cas de mutation de niveau 2 [31].

Pour les mutations à faible risque, correspondant aux mutations de niveau 1, outre le taux de calcitonine, l'histoire familiale doit être prise en compte pour proposer la chirurgie. Certains sujets âgés porteurs d'une mutation 790 ne présentent pas de pathologie thyroïdienne [23]. Il n'est pas possible de recommander une limite d'âge de dix ans ou vingt ans voire plus dans la mesure où certaines familles clairement identifiées, n'ont présenté des cancers médullaires qu'à un âge avancé. Pour ces familles, la simple surveillance annuelle de calcitonine paraît satisfaisante mais la chirurgie sera proposée dès la constatation d'une élévation, même minime, du taux de calcitonine basale.

Les mutations à hauts risques de niveau 2 constituent du fait de leur nombre et de leur agressivité potentielle le problème majeur. La réalisation d'une chirurgie prophylactique précoce, bien avant l'âge de cinq ans, vers l'âge de deux ans paraît souhaitable. Elle autorise la réalisation d'une simple thyroïdectomie à la morbidité très faible. La chirurgie est effectuée à un âge où les séquelles psychologiques traumatisantes d'une intervention sont rapidement oubliées et où la suppression du risque de cancer médullaire favorise le développement d'un climat familial serein. Sous réserve d'une bonne prise en charge pédiatrique et endocrinologique, le traitement substitutif ne pose aucun problème d'adaptation. La thyroïdectomie, bien compensée biologiquement, n'entraîne aucun trouble de croissance physique ou intellectuelle. Un problème pratique se pose et correspond aux modalités de la prise en charge de ces jeunes enfants. L'intervention doit être effectuée par une équipe entraînée à la chirurgie thyroïdienne. Il peut s'agir de chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres. Cependant, il est fondamental que ces enfants soient opérés dans un environnement pédiatrique. Une coopération entre une équipe chirurgicale adulte experte en pathologie thyroïdienne et un service de chirurgie pédiatrique devrait être organisée dans chaque ville susceptible de prendre en charge ces patients. La thyroïdectomie prophylactique du cancer médullaire met les patients à l'abri de l'évolution du cancer, et autorise une surveillance allégée des sujets qui pour les FMTC ne risquent pas de développer d'autres pathologies.

À l'inverse, chez les patients présentant un phénotype MEN 2 A, la surveillance doit être prolongée, indéfinie, annuelle afin de dépister la survenue d'un phéochromocytome. L'imagerie n'a pas sa place pour un tel dépistage et un dosage annuel de

dérivés méthoxylés urinaires ou plasmatiques est suffisant. Ce n'est qu'en cas d'anomalie biologique que des examens d'imagerie seront demandés pour localiser le phéochromocytome, potentiellement multifocal de façon synchrone ou métrachrone. Le risque de développer une hyperparathyroïdie primaire symptomatique est faible. Un dosage annuel du taux de calcium, complété en cas d'hypercalcémie par un dosage de parathormone complètera le bilan effectué à la recherche du phéochromocytome.

CONCLUSION

La chirurgie prophylactique du cancer médullaire de la thyroïde représente un exemple quasiment unique de la possibilité de prévenir le cancer dans une pathologie génétiquement déterminée. Elle repose sur la bonne corrélation génotype-phénotype associée à une très forte pénétrance de la mutation concernant le CMT. L'apport de la biologie et du dosage de calcitonine permet d'affiner les indications opératoires, en particulier dans les formes à faibles risques, ne nécessitant pas de chirurgie précoce. Il existe encore des réticences familiales, voire médicales à la réalisation d'une thyroïdectomie totale chez des jeunes ou très jeunes enfants mais la qualité des résultats obtenus par une prise en charge optimale devrait rapidement venir à bout de ces réticences.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MIRALLIE E., IACOBONE M., SEBAG F., HENRY J.F. — Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum Calcitonine. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2004, 30, 790-795.
- [2] NICOLLI-SIRE P., CARNAILLE B., CHABRE O., KRAIMPS J.L., PEIX J.L. — Chapitre 6. Cancer médullaire familial. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2. In Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Boulogne-Billancourt : INCA, décembre 2009, 153-174. (Collection Recommandations & référentiels).
- [3] RAUE F., FRANK-RAUE K. — Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones*, 2009, 8, 23-28.
- [4] GIMM O., MARSH D.J., ANDREW S.D., FRILLING A., DAHIA P.L., MULLIGAN L.M. *et al.* — Germine dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without condon 918 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 3902-3904.
- [5] ENG C., CLAYTON D., SHUFFRNECKER 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 REET mutation consortium analysis. *JAMA*, 1996, 276, 1575-1579.
- [6] WELLS S.A. Jr, SKINNER M.A. — Prophylactic thyroidectomy based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 1998, 106, 29-34.

- [7] MACHENS A., NICCOLI-SIRE P., HOEGEL J., FRANK-RAUE K., VAN VROONHOVEN J.J., ROEHER H.D. *et al.* — Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1517-1525.
- [8] BRANDI M.L., GAGEL R.F., ANGELI A., BILEZIKIAN J.P., BECK-PECCOZ P., BORDI C. *et al.* — Guideline for diagnosis and therapy of ME2 type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 5658-5671.
- [9] KLOOS R.T., ENG CH., DEVANS D.B., FRANCIS G.L., GAGEL R.F., GHARIB H. *et al.* — Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, 19, 565-612.
- [10] GRUBBS E.G., WAGUESPACK S.G., RICH TH. A., XING Y., YING A.K., EVANS D.B. *et al.* — Do the recent American Thyroid Association (ATA) guidelines accurately guide the timing of prophylactic thyroidectomy in MEN2A? *Surgery*, 2010, 148, 1302-1310.
- [11] BASUYAU J.P., MALLEET E., LEROY M., BRUNELLE P. — Reference intervals for serum calcitonin in men women and children. *Clin. Chem.*, 2004, 50, 1828-1830.
- [12] HEIZMANN O., HAECKER F.M., ZUMSTEG U., MULLER B., OBERHOLZER M., OERTLI D. — Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2006, 32, 98-102.
- [13] ROHMER V., VIDAL-TRECAN G., BOURDELLOT A., NICCOLI P., MURAT A., WEMEAU J.L. *et al.* — Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Étude des Tumeurs Endocrines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, 509-18.
- [14] ELISEI R., ROMEI C., RENZINI G., BOTTICI V., COSCI B., MOLINARO E. — The Timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011.
- [15] UKKAT J., LORENTZ K., HINZE R., THOMUSCH O., DRALLE H. — Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic non index RET germline carriers. *World J. Surg.*, 2001, 25, 713-717.
- [16] NICCOLI-SIRE P., MURAT A., BAUDIN E., HENRY J.F., PROYE C., BIGORNE J.C. *et al.* — Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumors Study Group (GZTC). *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 141, 468-474.
- [17] MACHENS A., HOLZHAUSEN H.J., THANH P.N., DRALLE H. — Malignant progression from C cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery*, 2003, 134, 425-431.
- [18] SKINNER M.A., MOLEY J.A., DIKKEY W.G., OWZAR K., DEBENEDETTI M.K., WELLS S.A. Jr. — Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 1105-1113.
- [19] NICCOLI-SIRE P., MURAT A., ROHMER V., FRANC S., CHABRIER G., BALDET L. *et al.* — Familial medullary thyroid carcinoma with non cysteine ret mutation: phenotype-genotype relationship in a large serie of patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 3746-3753.
- [20] GIMM O., UKKATJ., NIEDERLE B.E., WEBER T., THANH P.N., BRUCKHOFF M. *et al.* — Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A — related RET mutations not affecting codon 634. *World J. Surg.*, 2004, 28, 1312-1316.
- [21] JIMENEZ C., HABRA M.A., HUANG S.C., EL-NAGGAR A., SHAPIRO S.E., EVANS D.B. *et al.* — Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4142-4145.

- [22] FROHNAUER M.K., DECKER R.A. — Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery*, 2000, 128, 1052-1057.
- [23] BIHAN H., BAUDIN E., MEAS T., LEBoulLEUX S., AL GGHUZLAN A., HANNOTEaux V. *et al.* — Role of prophylactic thyroidectomy in RET 7900 familial medullary thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2011, doi 10.1002/hed 21763.
- [24] PROYE C., CARNAILLE B., VANHOVE L. — Morbidity from total thyroidectomy in subjects less than 15 years of age. A multicenter study of 107 cases. *Ann. Endocrinol.*, 1998, 59, 93-98.
- [25] RAVAL M.V., STURGEON C., BENTREM D.J., ELARAJ D.M., STEWART A.K., WINCHESTER D.J. *et al.* — Influence of lymph node metastases on survival in pediatric medullary thyroid cancer. *J. Pediatr. Surg.*, 2010, 45, 1947-1954.
- [26] BRAUCKHOFF M., GIMM O., WEISS C.L., UKKAT J., SEKULLA C., BRAUCKHOFF K. *et al.* — Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World j. Surg.*, 2004, 28, 1305-1311.
- [27] WRAY C.J., RICH T.A., WAGUESPACK S.G., CEE J.E., PERRIER N.D., EVANS D.B. — Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 293-301.
- [28] JASIM S., YING A.K., WAGUESPACK S.G., RICH T.A., GRUBBS E.G., JIMENEZ C. *et al.* — Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET prot-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET MG 918 T mutation. *Thyroid*, 2011, 21, 189-192.
- [29] PIOLAT C., DYON J.F., STURM N., PINSON S., BOST M., JOUK P.S. *et al.* — Very early prophylactic thyroid surgery for implants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of interval guidelines for MEN type 2 in a single center. *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65, 118-124.
- [30] SCHREINEMAKERS J.M.J., VRIENS M.R., VALK G.D., DEGROOT J.W., PLUKKER J.T., BAX K.M.A. *et al.* — Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. *World J. Surg.*, 2010, 34, 852-860.
- [31] FRANK-RAUE K., BUHR H., DRALLE H., KLAR E., SENNINGER N., WEBER T. *et al.* — Long term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 155, 229-236.

DISCUSSION

M. Raymond ARDAILLOU

Dans le dépistage de cancer médullaire de la thyroïde, le dosage de la procalcitonine est-il utile ? Y a-t-il une hypocalcémie ? Et sinon, la normocalcémie s'explique-t-elle par une hyperparathyroïdie secondaire compensatrice ?

Le dosage de pro-calcitonine n'est pas indiqué pour le dépistage du cancer médullaire de la thyroïde. Il n'y a également pas d'hypocalcémie. La normocalcémie ne s'explique pas par une hyperparathyroïdie secondaire compensatrice car lors de la prise en charge initiale la plupart de ces patients ne présentent pas d'anomalie de la fonction parathyroïdienne.

M. Daniel COUTURIER

Même dans les familles où la prédisposition aux cancers gynécologiques (sein, ovaire, endomètre) est évidente n'est-il pas délicat ou même acceptable de proposer à des jeunes femmes une chirurgie mutilante et stérilisante ? Il faudrait que Jean-Daniel Picard prenne connaissance de l'excellente conclusion de Dominique Stoppa-Lyonnet. La thyroïdectomie indispensable dans la forme familiale de cancer médullaire chez le très jeune enfant notamment dans le MEN2B est-elle bien acceptée par les parents ou observe-t-on souvent des refus ?

La chirurgie prophylactique pour le cancer médullaire de la thyroïde n'est malheureusement que rarement proposée de façon très précoce dans les NEM2B en raison d'un fréquent retard diagnostique. Compte tenu de la sévérité et de l'agressivité du cancer médullaire, il est cependant assez facile de convaincre les patients de l'intérêt d'une chirurgie rapide lorsque le diagnostic est réalisé à un stade très précoce. Cette chirurgie prophylactique peut être en effet considérée comme d'une morbidité extrêmement faible sinon nulle et la substitution après thyroïdectomie n'entraîne aucune anomalie de croissance physique ou intellectuelle chez ces enfants. Elle crée cependant la contrainte d'un suivi régulier qui reste toutefois indiqué en raison du risque de développement d'autres lésions dans le cas d'une poly-endocrinopathie.

M. André VACHERON

Y a-t-il des prédispositions génétiques dans les autres cancers thyroïdiens : cancers folliculaires, ou abominables cancers anaplasiques ?

Il existe probablement des prédispositions génétiques pour certains autres cancers thyroïdiens et en particulier les cancers différenciés. Toutefois ces prédispositions ne sont pas encore nettement précisées et n'autorisent pas l'instauration de procédés de dépistage. Compte tenu de la fréquence des cancers et micro-cancers différenciés de la thyroïde, on peut considérer que les formes réellement familiales sont tout à fait exceptionnelles. Dans le cadre des cancers anaplasiques on sait maintenant qu'ils correspondent à l'évolution brutale d'un cancer différencié resté très longtemps méconnu. Il n'y a donc pas pour ces formes sévères, mais fort heureusement très rares maintenant, de dépistage génétique possible.

M. Yves CHAPUIS

Avez vous déploré une hypoparathyroïdie après vos exérèses thyroïdiennes ? Avez-vous une expérience, indépendamment de votre série, d'une récurrence du cancer médullaire chez des enfants ayant fait l'objet d'une thyroïdectomie respectant d'un côté une lame de parenchyme afin de préserver les parathyroïdes en particulier dans l'éventualité d'un curage ganglionnaire central ?

Par chance, dans cette série de patients nous n'avons aucune hypo-parathyroïdie définitive. Quelques enfants ont présenté durant les premières semaines post-opératoires une baisse modérée de la calcémie qui a nécessité un traitement complémentaire de calcium per-os. Dans tous les cas ce traitement a rapidement pu être stoppé. Dans le cas des récurrences sur un foyer thyroïdien laissé en place lors de la première intervention, ce risque peut être considéré comme très faible dans le cadre de la chirurgie prophylactique. Le

point de départ du cancer est en effet très précisément localisé au niveau de la jonction du tiers moyen, tiers supérieur du lobe qui doit être impérativement réséqué en totalité. Le risque de récurrence est essentiellement lié au développement ultérieur de localisations ganglionnaires. Dans le cadre du curage central, il est sûrement préférable de réaliser l'auto-transplantation d'une glande qui ne peut être conservée *in situ* plutôt que de laisser en place, en particulier pour les glandes supérieures un volume significatif de parenchyme thyroïdien.

M. Christian NEZELOF

Quel est le rôle des ectopies thyroïdiennes dans les thyroïdectomies totales ? Dans les syndromes MEN2A et surtout 2B, la survenue d'un phéochromocytome est presque obligatoire, pourquoi une résection prophylactique des surrénales n'est-elle pas proposée ?

Le rôle des ectopies thyroïdiennes dans les thyroïdectomies totales ne constitue pas un problème pour les cancers médullaires. En effet, pour des raisons de migrations embryologiques, les zones pouvant contenir des reliquats thyroïdiens, en particulier tractus thyroïdienne ne sont pas concernés par les cellules C, point de départ des carcinomes médullaires. Il n'y a pas lieu de proposer une surrénalectomie prophylactique en raison du risque de phéochromocytome car la surrénalectomie bilatérale nécessaire compte tenu du caractère multi-focal de ces phéochromocytomes est une intervention très lourde de conséquences. En outre la survenue du ou des phéochromocytomes n'est pas constante à la différence du cancer médullaire et elle peut survenir tardivement après la cure du cancer médullaire tout comme d'ailleurs le phéochromocytome peut déjà exister lors du diagnostic de cancer. Il est en outre facile de surveiller ces patients par la biologie et le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques qui permettrait d'identifier l'apparition d'un phéochromocytome bien avant qu'il puisse représenter un risque pour le patient.