

NEM2

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 2

*Livret d'information
destiné aux patients et à leur famille*



Brochure initialement rédigée par :

Régis Cohen et Arnaud Murat

Actualisée en 2024 par :

Magalie Haissaguerre, Frédéric Castinetti, Delphine Mirebeau-Prunier

Avec la contribution de :

APTED

TENGEN

GTE

Pauline Romanet

Anne Barlier

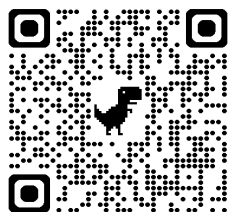
Françoise Borson-Chazot

Ce livret d'information vous est remis pour vous aider à échanger avec vos proches et les inciter à se rendre en consultation d'**oncogénétique**. S'ils le souhaitent, ils pourront rencontrer un médecin spécialiste, un **généticien** mais aussi un psychologue si nécessaire.

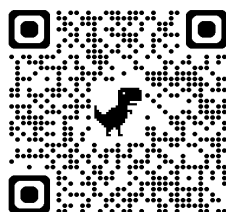
Cette information auprès de votre famille permettra un diagnostic précoce de la maladie avec une prise en charge adaptée avant que les complications n'apparaissent.

Il existe des associations de patients comme l'AFNEM dont les coordonnées peuvent vous être communiquées lors de la consultation de génétique.

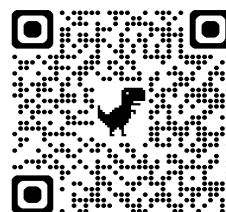
Des informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO <https://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo>, connectez-vous afin d'accéder à un annuaire interactif, aux documents d'informations, aux programmes d'éducation thérapeutique des CRMR (centres de référence) ou à une aide aux démarches administratives.



FIRENDO



GTE



**ENDOCAN
RENATEN**

Table des matières :

Question 1 : Qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) ?

Question 2 : Comment l'atteinte des 3 différentes glandes peut s'exprimer dans la NEM2 ? Quels symptômes puis-je présenter ?

Question 3 : Quelle est la fréquence des différentes atteintes en cas de NEM2 ?

Question 4 : Quels sont les traitements des différentes atteintes possibles ?

Question 5 : Existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la NEM2 ?

Question 6 : La NEM2 est-elle une maladie génétique ?

Question 7 : Si j'ai une NEM2 prouvée par une recherche génétique, que faut-il faire pour savoir si mes enfants sont également porteurs de la mutation ?

Question 8 : Comment savoir si d'autres personnes de la famille ont une NEM2 ?

Question 9 : Quels sont les intérêts du diagnostic de NEM2 par recherche génétique ?

LEXIQUE

Question 1 : Qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) ?

La NEM2 est une maladie génétique héréditaire rare qui touche environ 1 personne sur 30000 et qui prédispose à la survenue de tumeurs sur les glandes endocrines. Les glandes endocrines sont des organes situés à différents endroits du corps qui fabriquent et sécrètent dans le sang des hormones. Les hormones vont réguler le fonctionnement du corps. Dans les NEM2 certaines de ces tumeurs peuvent sécréter de façon anormale des hormones entraînant des signes cliniques. Ces tumeurs peuvent être cancéreuses, bénignes ou initialement bénignes et devenir progressivement cancéreuses avec le temps en l'absence de traitement.

La NEM2 est due à des anomalies génétiques d'un gène appelé *RET* (voir question 6 page 8) qui est responsable de la prédisposition au développement de tumeurs sur trois glandes endocrines différentes (d'où le terme « multiple ») :

-la thyroïde (située dans le cou sous la pomme d'Adam) : cancer médullaire de la thyroïde (CMT) qui va concerner 100% des patients avec une NEM2 avec un âge d'apparition variable selon le sous-type de mutation du gène *RET*

-les parathyroïdes (derrière la thyroïde) : risque d'apparition d'une hyperparathyroïdie primaire soit liée à un adénome parathyroïdien (tumeur bénigne) soit liée à une hyperplasie parathyroïdienne (zone hyperactive mais sans tumeur)

-les surrénales (au-dessus des reins) : risque d'apparition d'un phéochromocytome (tumeur bénigne de la surrénale) qui peut se développer sur 1 ou sur les 2 surrénales

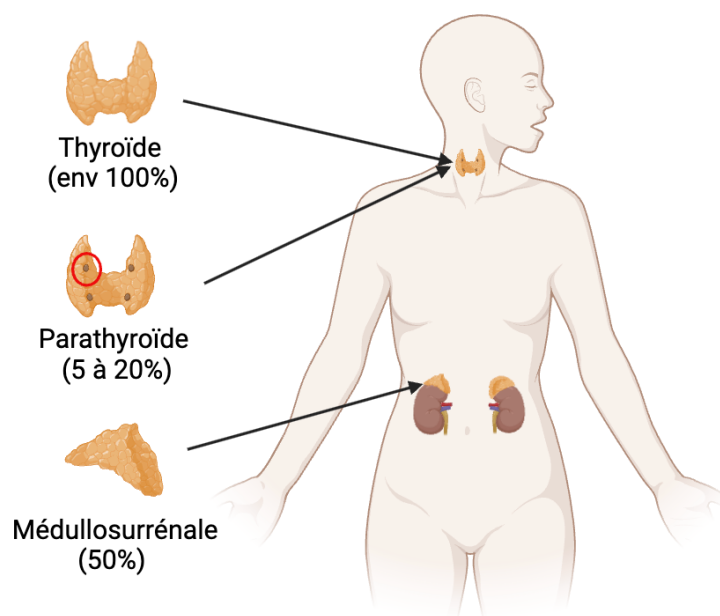


Figure 1 : Les 3 types de glandes atteints dans la NEM2 : localisation et fréquence.

Ces tumeurs peuvent également se développer isolément sans anomalie génétique et donc en dehors de la NEM2. La probabilité de développer ces maladies en dehors de la NEM2 est celui de la population générale qui n'a pas de variant génétique favorisant leur développement (= risque de 1 sur 40 000). On suspecte une NEM2 lorsque plusieurs de ces glandes présentent des tumeurs chez un même individu, ou lorsqu'elles surviennent chez une personne jeune, ou avec des antécédents familiaux des mêmes tumeurs. En cas de cancer médullaire de la thyroïde (CMT), on suspectera toujours une NEM2 car il s'agit d'une tumeur habituellement très rare et une recherche génétique de NEM2 sera proposée systématiquement aux patients avec un CMT.

Il existe 2 sous catégories de NEM2 :

- NEM2A : association d'un CMT avec une hyperparathyroïdie primaire et/ou un phéochromocytome
- NEM2B : très rare, souvent diagnostiquée dans l'enfance, avec association d'un CMT à un âge jeune, avec possiblement un phéochromocytome et/ou un aspect « marfanoïde » (aspect longiligne des bras et des jambes) et/ou des ganglioneuromes au niveau de la peau ou du tube digestif (tumeurs bénignes).

Question 2 : Comment l'atteinte des 3 différentes glandes peut s'exprimer dans la NEM2 ? Quels symptômes puis-je présenter ?

L'atteinte thyroïdienne :

La thyroïde possède des cellules, appelées cellules C, qui sont très peu nombreuses et qui sécrètent de la calcitonine, une hormone qui aide à réguler le calcium dans le sang et les os. Une augmentation anormale du nombre de ces cellules (**hyperplasie** des cellules C) peut progressivement conduire à l'apparition d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) chez les sujets prédisposés. La découverte d'un **nodule** thyroïdien et/ou d'un taux élevé de calcitonine dans le sang permettent de diagnostiquer précocement un cancer médullaire thyroïdien. Dans de rares cas, lorsque le taux de calcitonine est très élevé, des symptômes à type de diarrhées ou de bouffées de chaleur peuvent également alerter et révéler ce cancer.

Le diagnostic est généralement posé devant une calcitonine élevée dans le sang associée à un nodule thyroïdien suspect de CMT à l'échographie.

L'atteinte des glandes surrénales :

Les 2 surrénales, situées au-dessus de chaque rein, fabriquent différentes hormones parmi lesquelles les catécholamines (adrénaline, noradrénaline par exemple), sécrétées par la partie médullo-surrénale.

Chez certaines personnes atteintes de NEM2, l'apparition d'une tumeur bénigne de la médullo-surrénale, appelée **phéochromocytome**, peut être accompagnée d'une surproduction de catécholamines. Dans ce cas le phéochromocytome se traduit généralement par une augmentation de la **pression artérielle**, parfois des maux de tête, des sueurs, des palpitations, un diabète ou des malaises atypiques. Souvent, aucun symptôme n'est ressenti. Le dosage des **métanéphrines** (reflet indirect de la sécrétion des catécholamines) dans le sang ou les urines, associé si besoin à une imagerie des surrénales (**scanner, IRM, TEP-FDOPA**) permettent de repérer le phéochromocytome et de le prendre en charge préférentiellement dans un centre habitué à ces maladies rares.

L'atteinte des glandes parathyroïdes :

Les glandes parathyroïdes sécrètent dans le sang une hormone, appelée parathormone (PTH), qui contribue au maintien d'un taux normal de calcium dans le sang (calcémie). Chez certaines personnes atteintes de NEM2, une ou plusieurs des quatre glandes parathyroïdes peuvent augmenter de taille, devenir hyperactives et sécréter trop de PTH. On parle d'hyperparathyroïdie. Cette atteinte peut entraîner :

- une **élévation du calcium sanguin (hypercalcémie)**. Lorsque l'hypercalcémie est modérée, elle ne provoque aucun symptôme. En revanche, quand elle est importante, elle peut être la cause d'une grande fatigue, de troubles cardiaques, de douleurs musculaires et articulaires, de constipation ou de **colique néphrétique** (calcul rénal).
- une **diminution du calcium dans les os** (démérialisation avec risque d'ostéoporose et/ou de fractures osseuses).

Le diagnostic est posé grâce à une prise de sang qui montre un taux de calcium élevé avec une PTH normale ou élevée.

Question 3 : Quelle est la fréquence des différentes atteintes en cas de NEM2 ?

Dans la NEM2, les tumeurs qui touchent la thyroïde sont cancéreuses alors que les tumeurs des parathyroïdes et les surrénales sont **bénignes** = non cancéreuses.

Le développement d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est quasi-constant en cas de NEM2. L'âge de survenue du CMT peut varier d'un individu à l'autre et selon l'anomalie génétique du gène *RET* identifiée.

Les atteintes des glandes parathyroïdes (hyperparathyroïdie) et surrénales (phéochromocytome) ne se développent pas systématiquement chez toutes les personnes atteintes de NEM2. Le risque de survenue d'une hyperparathyroïdie ou d'un phéochromocytome dépend également de l'anomalie génétique du gène *RET* identifiée. Une surveillance des surrénales et des parathyroïdes est généralement proposée annuellement.

Question 4 : Quels sont les traitements des différentes atteintes possibles ?

Le cancer médullaire de la thyroïde :

Une chirurgie est nécessaire pour retirer la thyroïde (thyroïdectomie) par un chirurgien habitué à cette maladie. Les **ganglions** dans le cou sont souvent aussi enlevés (on appelle cela un curage ganglionnaire).

Dans plus de la moitié des cas, les personnes sont guéries après l'opération. Cependant, **une surveillance au long cours du taux de calcitonine par prise de sang est proposée afin de détecter une éventuelle récidive de la maladie.**

En cas de récidive ganglionnaire au niveau du cou, une nouvelle opération est parfois nécessaire.

Si le CMT atteint les ganglions ou les os ou le foie (on parle alors de métastases osseuses ou hépatiques), des traitements complémentaires par **radiothérapie** ou **chirurgie** ou **thérapie ciblée** (traitement anti-cancéreux par voie orale ciblant directement le gène *RET*) peuvent être proposés, notamment si la maladie est évolutive ou donne des symptômes gênants (douleurs ou diarrhées par exemple).

Le phéochromocytome :

En cas de phéochromocytome, un traitement par médicaments (souvent de type alpha-bloquants) est d'abord proposé pour éviter des poussées d'hypertension artérielle, potentiellement dangereuses pour le cœur. Puis une chirurgie de la surrénale est généralement organisée pour enlever la tumeur.

Dans le cas où un phéochromocytome et un CMT seraient diagnostiqués en même temps, l'équipe médicale propose en règle générale d'opérer le phéochromocytome en premier pour éviter une poussée d'hypertension artérielle lors de la chirurgie thyroïdienne.

L'hyperparathyroïdie :

Lorsque le taux de calcium est trop élevé dans le sang, une intervention chirurgicale est nécessaire avec une **ablation** de la (des) parathyroïde(s) atteinte(s) et exploration des autres parathyroïdes. L'échographie et la scintigraphie au MIBI ou le TEP-FCholine sont des examens utiles pour repérer la ou les parathyroïdes malades.

Après l'opération, la surveillance de la calcémie est maintenue annuellement afin de dépister une éventuelle **récidive** sur les glandes parathyroïdiennes restantes.

Question 5 : Existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la NEM2 ?

Il est possible de prévenir l'apparition d'un cancer médullaire de la thyroïde en enlevant la thyroïde par chirurgie précocement (**ablation** de la thyroïde ou thyroïdectomie curative précoce ou **prophylactique**). Ce traitement chirurgical précoce a pour objectif d'éviter l'apparition d'un CMT à un stade inopérable. Le patient devra alors prendre des hormones thyroïdiennes (sous forme de comprimés), le matin au réveil, toute sa vie, pour compenser l'absence de thyroïde.

Il n'existe pas de traitement préventif pour l'atteinte surrénalienne ou parathyroïdienne. En effet, dans la mesure où ces deux atteintes ne sont pas systématiques et que les tumeurs sont **bénignes**, l'ablation préventive n'est pas recommandée.

On ne « guérit » pas d'une NEM puisque c'est une prédisposition génétique à développer des tumeurs, acquise dès la naissance. En revanche, on peut en limiter les conséquences avec une prise en charge médicale adaptée et un suivi régulier pour éviter la survenue d'une maladie non guérissable.

Question 6 : La NEM2 est-elle une maladie génétique ?

La NEM2 est une maladie **génétique héréditaire rare à transmission autosomique dominante**. Dans le génome (=ADN) de chaque personne, il existe deux versions du gène *RET* portée chacune par un chromosome. Ce gène permet la fabrication d'une protéine appelée RET. Les personnes atteintes de NEM2 présentent, sur une de leurs deux versions du gène *RET*, une anomalie qui entraîne un fonctionnement anormal de la protéine RET. C'est ce fonctionnement anormal qui entraîne l'apparition des tumeurs chez la personne.

Pour désigner cette anomalie génétique, on parle de variant pathogène ou probablement pathogène du gène *RET* (on parlait avant de mutation). C'est un variant hétérozygote, car une seule des deux versions du gène *RET* porte l'anomalie. On parle de dominant car une anomalie d'une seule version du gène *RET* est suffisant pour développer une NEM2. Ce variant peut être identifié par un test génétique effectué à partir d'une prise de sang car il est présent dans toutes les cellules de l'organisme de la personne. On parle de variant constitutionnel ou germlinal car il y est présent dès la naissance, y compris dans les cellules composant les organes de la reproduction (les testicules et les ovaires, et donc dans les spermatozoïdes et les ovules), c'est pourquoi il s'agit d'une maladie héréditaire avec un risque de transmission.

Le plus souvent, ce variant du gène *RET* a été transmis par un parent. Il est donc présent dans le génome d'un des deux parents et dans ce cas-là il peut y avoir un ou plusieurs membres de la famille déjà atteint(s) d'au moins une des trois tumeurs endocrines caractéristiques de la maladie. Parfois, l'anomalie génétique est apparue pour la première fois dans le génome

d'une personne, on parle alors de variation *de novo* car elle n'a pas été transmise par un parent.

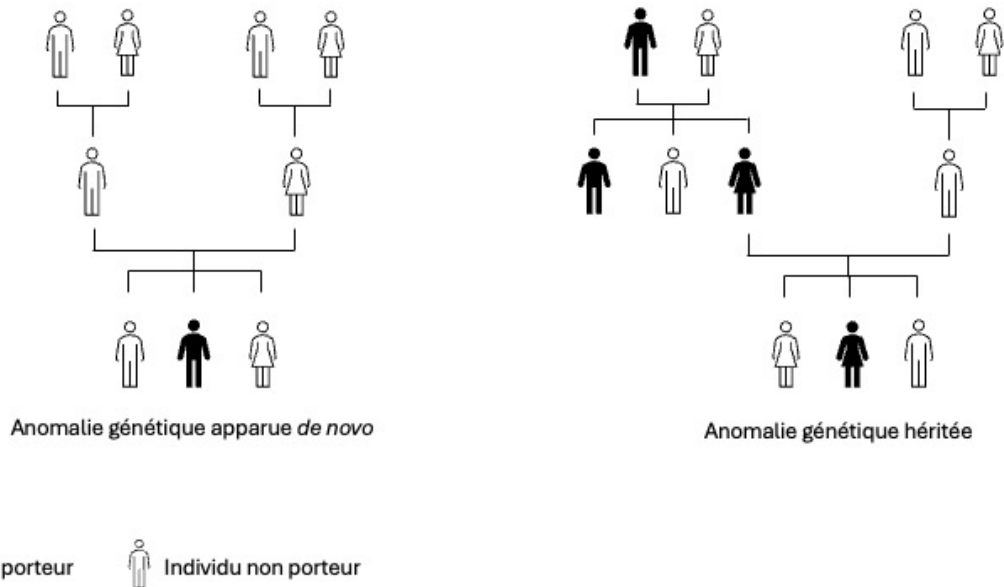


Figure 2 : Hérité de la NEM2

Lorsqu'une personne présente dans son génome un variant pathogène ou probablement pathogène constitutionnel de *RET* responsable de la NEM2, elle va transmettre l'une ou l'autre version du gène *RET* à ces enfants (soit une version mutée ; soit une version non mutée), de manière aléatoire. Il y a donc pour chacun de ses enfants ou futurs enfants :

- Une probabilité de 50 % que l'enfant ait reçu ou reçoive la version du gène avec l'anomalie génétique familiale et soit atteint de la NEM2
- Une probabilité de 50 % que l'enfant ait reçu ou reçoive la version du gène sans l'anomalie génétique familiale. On considère alors que le risque de développer la maladie est égal à celui de la population générale.

TRANSMISSION DOMINANTE D'UNE ANOMALIE GÉNÉTIQUE

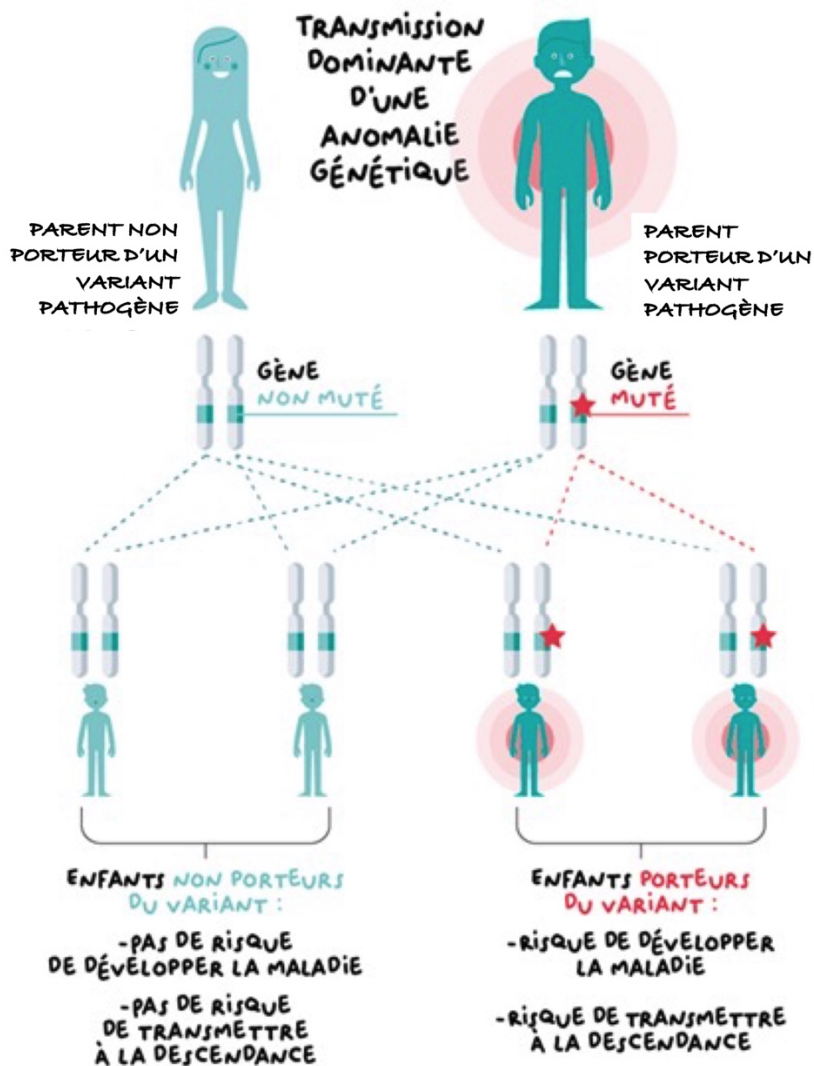


Figure 3 : Risque de transmission de la NEM2 aux enfants

Question 7 : Si j'ai une NEM2 prouvée par une recherche génétique, que faut-il faire pour savoir si mes enfants sont également porteurs de la mutation ?

Il est important d'informer votre médecin que vous avez des enfants dès la première consultation.

L'âge conseillé pour le dépistage dépend de l'histoire de la maladie dans chaque famille et du type de l'anomalie génétique de *RET* qui aura été identifiée.

-Si l'enfant est mineur, vous pourrez vous adresser à une consultation spécialisée d'oncogénétique, l'accord des deux parents est conseillé

-Si l'enfant est majeur, il pourra faire seul cette démarche.

Si un de vos enfants présente, comme vous, l'anomalie génétique familiale du gène *RET* (NEM2), un traitement et un suivi lui seront proposés dans un centre habitué à cette maladie rare.

Question 8 : Comment savoir si d'autres personnes de la famille ont une NEM2 ?

Dans une famille, si un individu est porteur d'un variant pathogène ou probablement pathogène constitutionnel de *RET*, ses parents, ses frères, ses sœurs et ses enfants, que l'on nomme "parents au premier degré" peuvent également être porteur de l'anomalie génétique de *RET* et donc avoir la maladie avec un risque de 50% (un risque sur 2) pour chacune de ces personnes.

Pour le savoir, un conseil génétique doit leur être proposé. Ce conseil génétique est délivré au cours d'une consultation d'oncogénétique auprès d'un médecin généticien, d'un conseiller en génétique ou de certains médecins spécialistes qui connaissent bien la maladie. Le conseil génétique va permettre d'expliquer la transmission de la maladie les conséquences sur soi et sa famille et de proposer la réalisation d'un test génétique à la recherche du variant familial de *RET*. Cet examen ne sera réalisé qu'après accord de la personne qui signera conjointement avec le médecin un consentement

Comme la NEM2 est une maladie rare qui peut être sévère si elle n'est pas traitée, selon la réglementation française, il est obligatoire pour un individu chez qui un variant pathogène constitutionnel de *RET* a été identifié d'informer sa famille pour leur permettre d'avoir un conseil génétique adapté. C'est votre médecin qui vous aidera à identifier qui doit bénéficier d'un conseil génétique dans votre famille.

Après ce test, les individus porteurs de l'anomalie génétique familiale pourront bénéficier d'une prise en charge adaptée pour la NEM2.

Ceux chez qui l'anomalie génétique familiale n'aura pas été retrouvée sur deux prélèvements sanguins indépendants seront généralement exclus de la surveillance spécifique de la NEM2, le risque de développer une atteinte de telle ou telle glande endocrine étant alors considéré identique à celui qui existe dans la population générale.

Question 9 : Quels sont les intérêts du diagnostic de NEM2 par recherche génétique ?

Le test génétique permet de poser un diagnostic de façon certaine de NEM2 si un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *RET* est retrouvé dans le sang. Ce diagnostic permet :

- d'améliorer la prise en charge globale de la personne. L'affirmation du diagnostic de NEM2 permet la surveillance adéquate grâce à un dépistage régulier d'éventuelles atteintes des 3 glandes endocrines de manière à agir avant la survenue de symptômes gênants ou de CMT inopérable.
- de proposer un test génétique de dépistage pour les membres de la famille du premier degré (parents, frères et sœurs, enfants). S'ils sont porteurs de l'anomalie génétique familiale, ils pourront ainsi être pris en charge et dépistés.

LEXIQUE

Ablation : action d'enlever ou de retirer (par exemple par chirurgie).

Adénome : tumeur bénigne.

ADN : l'ADN est le support de l'information génétique dans la cellule. Il est présent dans le noyau ou il forme les chromosomes et constitue notre génome. Le génome contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement de notre organisme.

Autosomique dominant : une maladie génétique est dite de transmission autosomique dominante quand l'anomalie génétique est sur un chromosome non sexuel (chromosome 1 à 22) et que la présence d'une seule version du gène avec l'anomalie *suffit* pour que la maladie s'exprime.

Bénigne : non cancéreuse.

Calculs rénaux : petites pierres formées par des sels minéraux (comme le calcium) qui s'accumulent dans le rein. = lithiase rénale

Carcinome : tumeur maligne (=cancéreuse).

Catécholamines : hormones sécrétées par la surrénale, notamment en cas de stress, mais aussi en cas de phéochromocytome, telles que l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

Colique néphrétique : douleur intense de la région lombaire et abdominale, souvent due à la présence de calculs rénaux qui font obstacle dans les voies urinaires.

Conception : formation d'un nouvel être dans l'utérus maternel.

Ganglion : petit renflement, le long des vaisseaux lymphatiques, qui assure un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections. Dans le cadre de cancer le ganglion peut être le siège de métastases c'est à dire que des cellules cancéreuses se sont développées dans le ganglion (tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses).

Gène : segment d'ADN localisé à un endroit défini d'un chromosome qui est l'unité de base de l'hérédité. Les gènes sont les supports de l'hérédité et déterminent les caractères transmissibles (exemple : gène qui détermine la couleur des yeux).

Génétique : science qui étudie les gènes et l'hérédité

Héréditaire : qui se transmet des parents aux enfants selon les lois de la génétique

Hormone : substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans le sang et destinée à agir sur le fonctionnement d'un ou plusieurs organes.

Hyperplasie : augmentation du nombre de cellules d'un tissu (se voit à l'examen au microscope ; ce n'est pas un cancer).

I.R.M. : abréviation de « imagerie par résonance magnétique ». Technique d'examen qui consiste à créer des images précises d'une partie du corps grâce à des ondes et un champ magnétique. Technique différente du scanner (TDM) : moins irradiant mais plus long et un peu bruyant, examen souvent difficile pour les personnes claustrophobes.

Mutation : survenue d'une modification d'un gène qui peut avoir des conséquences sur les cellules et le fonctionnement du corps.

Néoplasie : prolifération cellulaire excessive qui conduit à une tumeur qui n'est pas forcément cancéreuse.

Nodule : formation anormale dans un organe ou à sa surface, généralement arrondie, qui peut être soit bénigne, soit cancéreuse.

Oncogénétique : spécialité médicale qui étudie les facteurs héréditaires pouvant favoriser le développement de certains cancers chez une personne ou au sein d'une famille.

Pression artérielle : correspond à la force exercée par le sang sur les parois des artères.

Prophylactique : traitement préventif qui a pour but d'éviter la survenue d'une maladie à un stade incurable (= qu'on ne peut pas guérir)

Radiothérapie : méthode de traitement local fondée sur l'action de rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement.

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (réunion de médecins spécialisés pour discuter à plusieurs de la situation d'un patient et proposer la meilleure prise en charge possible).

Récidive : réapparition d'une maladie qui était en rémission.

Scanner (=TDM) : examen qui permet d'obtenir des images du corps en coupes fines au moyen de rayons X. Un ordinateur reconstitue les images pour obtenir une analyse précise de la région du corps examinée.

Scintigraphie : méthode qui permet d'obtenir une image après injection dans l'organisme d'un produit faiblement radioactif non toxique, qui se fixe sur un organe précis. Cet examen permet de détecter certaines tumeurs ou des métastases.

Test génétique : test qui permet de rechercher une mutation d'un gène en particulier chez une personne (prise de sang ou prélèvement de salive) ou parfois dans une tumeur.

Thérapie ciblée : traitement anti-cancéreux qui agit spécifiquement sur une cible dans la cellule cancéreuse, selon un mécanisme différent de celui des chimiothérapies classiques.

Tissu : on parle de tissu pour définir un ensemble de cellules similaires qui se regroupent pour former par exemple un organe (le tissu cutané = la peau ; le tissu thyroïde = la thyroïde).

Tumeur : Prolifération anormale de cellules au sein d'une formation de taille et de forme variable qui peut être soit bénigne (non cancéreuse) ; soit cancéreuse.